



Facultad
de
Ciencias

PROBLEMAS DE OPTIMIZACIÓN ASOCIADOS A LOS
TRATAMIENTOS DE RADIOTERAPIA

(Optimization Problems Associated with Radiotherapy
Treatments)

TRABAJO DE FIN DE GRADO
PARA ACCEDER AL

Grado en Matemáticas

Autora: Lucía Fernández Ruiz

Director: Luis Alberto Fernández Fernández

Co-Directora: María Cecilia Pola Méndez

Junio 2020

Índice general

Resumen	7
1. Introducción	9
2. El tratamiento de radioterapia	11
3. Maximización del efecto de la radiación en el tumor	13
3.1. Existencia de solución de (P_1)	13
3.1.1. Resolución de (P_1^N)	16
3.1.2. Resolución de (P_1)	21
4. Minimización del efecto de la radiación en los órganos en riesgo	25
4.1. Existencia de solución de (P_2)	25
4.1.1. Resolución de (P_2^N)	27
4.1.2. Resolución de (P_2)	28
5. El modelo logístico para gliomas: optimizando tratamientos	33
5.1. Maximizando el tiempo de transformación del tumor	35
5.1.1. El interés del hiperfraccionamiento	43
5.2. Experimentos numéricos	43
5.2.1. Dosis no igualmente espaciadas	43
5.2.2. Variando la intensidad de las dosis	44
6. Conclusiones	47

Agradecimientos

Quería empezar mencionando a mis directores, Luis Alberto y Cecilia, que son los culpables de que esto haya sido posible. Gracias por haberme guiado durante todo el proceso. Por la paciencia y la confianza que habéis puesto en mí.

Gracias a mis compañeros por haber hecho más ameno el paso por esta facultad.

Gracias a mis amigos por apoyarme cuando las cosas no salían bien y por celebrar mis logros.

Pero, sobre todo, gracias a mi familia. Siempre dándome fuerzas para continuar. Por último, quiero dedicar este trabajo a mi padre que, aunque no me haya podido acompañar hasta el final de todo esto, siempre fue uno de los mayores apoyos que he tenido. Todo lo que he conseguido es gracias a ti.

Resumen

Este trabajo de fin de grado trata sobre el problema clásico del fraccionamiento de los tratamientos de radioterapia. Para ello, se emplean técnicas de modelización, optimización, cálculo diferencial y ecuaciones diferenciales. Estudiamos los siguientes problemas:

- Determinar cuál es la mejor estrategia para maximizar el efecto de la radiación en el tumor, restringiendo el efecto producido en los órganos en riesgo.
- Determinar cuál es la mejor estrategia para minimizar el efecto de la radiación en los órganos en riesgo, manteniendo un efecto suficiente de la radiación en el tumor.
- Diseñar un tratamiento de radioterapia que alargue lo máximo posible la vida de un paciente que tiene un glioma.

En todos los casos se obtienen soluciones explícitas en términos de los datos del problema que, además, mejoran los resultados conocidos en la literatura hasta donde nosotros sabemos.

Finalmente, se contrasta la validez del estudio teórico con ensayos numéricos utilizando el software matemático MATLAB.

Palabras clave: radioterapia, glioma, tiempo de transformación, optimización mixta y continua, modelo lineal-cuadrático.

Abstract

This project deals with the classic problem of fractionation of radiotherapy treatments. To that end, modeling, optimization, differential calculation and differential equations techniques are used. We study the following problems:

- Determining the best strategy to maximize the effect of radiation on the tumor, restricting the effect produced on the organs at risk.
- Determine which is the best strategy to minimize the effect of radiation on the organs at risk, maintaining enough effect of radiation on the tumor.
- Designing a radiation therapy treatment that will extend the life of a patient with a glioma as much as possible.

In all cases, explicit solutions in terms of the data of the problem are obtained, which, in addition, improve the results known in the literature to the best of our knowledge.

Finally, the validity of the theoretical study is verified with numerical tests using MATLAB mathematical software.

Keywords: radiotherapy, glioma, time to transformation, mixed and continuous optimization, linear quadratic model.

Capítulo 1

Introducción

Según la OMS, se define el cáncer como “un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. Además, un porcentaje importante de cánceres pueden curarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, especialmente si se detectan en una fase temprana”. En algunos casos especialmente graves, el objetivo del tratamiento de radioterapia se centra en prolongar lo máximo posible la vida del paciente garantizando una calidad aceptable de vida.

Un tratamiento de radioterapia emplea dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores. Hay que destacar que la radiación también afecta a los órganos y tejidos próximos al tumor. Así que hay que minimizar en la mayor medida posible los daños que se les pueden provocar. Un tratamiento completo consta de:

- N : el número total de radiaciones.
- $\{d_i\}_{1 \leq i \leq N}$: las dosis de radiación.
- $\{t_i\}_{1 \leq i \leq N}$: los tiempos en que se aplican las dosis.

En este trabajo de fin de grado nos centraremos en la radioterapia y en cómo se puede intentar mejorar este tipo de tratamientos. Las matemáticas nos aportan herramientas con las que se pueden evaluar numéricamente los riesgos y beneficios de cada procedimiento. Para ello, debemos escoger un modelo que simule la evolución del tumor y la respuesta de éste al tratamiento escogido.

Este trabajo de fin de grado se divide en dos partes:

La primera parte abarca los capítulos 2, 3 y 4 en los que se realiza un estudio general que sirve para diseñar el tratamiento de radioterapia óptimo para todo tipo de tumor. En el capítulo 2 se introducen algunas nociones básicas sobre la radioterapia. En los dos siguientes se plantean dos problemas de optimización y como resultado se obtiene un esquema general que se puede adaptar a un tumor concreto una vez conocidas las características de éste (el tipo de tumor, su ubicación, su tamaño, etc...). En esta parte se estudia el caso estacionario, lo que significa que no se tienen en cuenta ni los tiempos de aplicación de las dosis ni el crecimiento del tumor producido entre las dosis. Este estudio se aborda desde dos perspectivas: la primera de tipo curativo y la segunda de tipo paliativo.

- En el capítulo 3 nos centramos en maximizar el efecto producido en el tumor limitando el efecto que se provoca en los órganos y tejidos sanos circundantes al tumor.
- En el capítulo 4 se emplea el enfoque complementario, se pretende minimizar el efecto de la radiación producido en los órganos y tejidos sanos manteniendo un efecto suficiente de la radiación en el tumor.

La segunda parte, desarrollada en el capítulo 5, trata sobre el estudio del tratamiento de radioterapia óptimo para gliomas de grado II, que son tumores cerebrales generalmente incurables, por lo que el objetivo es diseñar un tratamiento con el que se maximice el tiempo de vida del paciente antes de que el tumor alcance un tamaño crítico que implique un cambio de grado. En esta parte ya están

presentes los tiempos de aplicación de las dosis y el crecimiento del tumor producido entre una dosis y la siguiente. Se pueden distinguir dos partes:

- En la primera, se aborda el caso en que todas las dosis del tratamiento son iguales y se aplican de manera equiespaciada. Se plantean las ecuaciones que modelan el crecimiento del tumor, la función que determina el tiempo de transformación (esto es, cuando el tumor cambia de grado) y se obtiene el espaciamiento que proporciona el máximo tiempo de transformación.
- Por último, la segunda parte se centra en la simulación de experimentos que tienen como objetivo mejorar los tratamientos. Para ello se emplean diversas estrategias como, por ejemplo, que las dosis pueden aplicarse de forma no equiespaciada, variar el número de dosis o la cantidad de cada dosis.

Los capítulos 3 y 4 contienen aportaciones originales que extienden y mejoran algunos resultados recientes sobre este tema (ver [3] y [5]). Por ejemplo, en ambos artículos se considera que la cantidad de las dosis es mayor o igual que 0, lo cual es correcto desde una perspectiva matemática. Sin embargo, en la práctica es poco realista aplicar una dosis de radiación excesivamente baja si no va a tener casi efecto o muy elevada si se van a dañar los órganos y tejidos sanos. Por ello, la cantidad de nuestras dosis estará acotada entre unos valores que denotaremos $d_{min} > 0$ y d_{max} .

Además, se determina de manera explícita en qué casos conviene aplicar una estrategia de hiperfraccionamiento (muchas radiaciones de dosis bajas) y cuándo es preferible el hipofraccionamiento (pocas radiaciones de dosis altas) en función del tipo y localización del tumor y de la tecnología empleada.

El capítulo 5 se basa en las ideas que aparecen en el artículo [4] y se han realizado las siguientes aportaciones:

- Se han completado cálculos que no aparecen detallados en [4].
- En [4] se considera que el tiempo que transcurre entre la medida inicial del tamaño del tumor y la primera sesión del tratamiento coincide con el tiempo que transcurre entre la aplicación de cada dosis y la siguiente. Nosotros hemos considerado que este intervalo no ha de ser necesariamente igual al resto de intervalos de tiempo. Esta estrategia aporta mejores resultados.
- Los contenidos de la sección de experimentos del capítulo 5 son completamente originales.

Finalizamos el trabajo de fin de grado con un capítulo que contiene un resumen sobre las principales conclusiones que se han obtenido.

Capítulo 2

El tratamiento de radioterapia

Existen diversos modelos matemáticos que describen el porcentaje de células que sobreviven a la exposición de una dosis de radiación d . En este trabajo vamos a utilizar el modelo lineal-cuadrático [2] que es uno de los más empleados en la actualidad. Este modelo se basa en la idea de que una célula muere como consecuencia de una de las siguientes causas:

- Un daño celular irreparable o daño letal (muerte directa).
- La acumulación de daños celulares reparables o daños subletales (muerte indirecta).

Concretamente, establece que el porcentaje de células que sobreviven a una dosis de radiación d puede expresarse como

$$S_r = e^{-\alpha_T d - \beta_T d^2},$$

donde α_T y β_T son dos parámetros positivos que varían en función del tipo de radioterapia escogido y del órgano donde se localiza el tumor. Desde el punto de vista biológico α_T está relacionado con el daño letal y β_T con el daño subletal. Es conocido que este modelo tiene un rango de aplicación (inferior y superior, ver [2] y [8]) fuera del cual no se garantiza su validez. Si el tamaño inicial del tumor es U , entonces tenemos que US_r será el tamaño del tumor tras aplicar una dosis d . Para medir estas dosis, la unidad que se utiliza en el SI es el *gray* (Gy).

Inicialmente, comenzaremos estudiando el caso estacionario, es decir, que no se tendrán en cuenta los instantes en los que se aplican las dosis de radiación ni el crecimiento del tumor entre una dosis y la siguiente. Simplemente nos interesa el efecto acumulado. Dadas N dosis d_1, \dots, d_N , que pueden ser distintas, se tiene que el porcentaje de supervivencia acumulado viene dado por

$$S_r^N = e^{-\sum_{i=1}^N (\alpha_T d_i + \beta_T d_i^2)}. \quad (2.1)$$

De (2.1) se deduce que el efecto de la radiación en el tumor viene determinado por la función

$$E_T(N, d) = \sum_{i=1}^N (\alpha_T d_i + \beta_T d_i^2). \quad (2.2)$$

La radiación también afecta a los órganos y tejidos sanos próximos al tumor (que denotaremos por OR, órganos en riesgo). Por ello, generalmente no se va a poder aplicar la dosis de radiación máxima, ya que provocaría efectos secundarios en estos órganos.

En general, los órganos y tejidos sanos reciben menos cantidad de radiación que el tumor, la denotaremos δd , donde $\delta \in (0, 1]$. El valor de δ viene determinado por factores como la localización y geometría del tumor y la precisión que tenga la tecnología empleada para radiar. Si al aplicar la radiación se enfoca bien el tumor, δ tendrá un valor próximo a 0 y los órganos en riesgo casi no se verán afectados por la radiación. Si por el contrario, el tumor no se enfoca bien, δ tomará un valor cercano a 1 y los órganos en riesgo recibirán prácticamente la misma cantidad de radiación que el tumor.

Por lo tanto, el efecto de la radiación en los órganos en riesgo viene determinado por la siguiente función

$$E_{OR}(N, d) = \sum_{i=1}^N [\alpha_0(\delta d_i) + \beta_0(\delta d_i)^2],$$

donde α_0 y β_0 son los parámetros asociados a los órganos y tejidos sanos.

Los valores de $\alpha_0, \beta_0, \alpha_T, \beta_T$ y δ se pueden encontrar en la literatura especializada [7], es decir, nos vienen proporcionados por los expertos. Estos datos provienen de realizar experimentos y los correspondientes ajustes (mínimos cuadrados) para conseguir unas aproximaciones que se adapten lo mejor posible a la realidad.

La siguiente tabla recoge algunos valores típicos de los parámetros α_T y β_T tomados de [7].

Tipo de tumor	α_T	β_T
Mama	0.3	0.03
Piel	0.005	0.0092
Próstata	0.036	0.024

Tabla 2.1

En la siguiente tabla se muestran unos ejemplos de tratamientos convencionales (ver [6]).

Tumor	Dosis total	Número de dosis	Duración	Dosis
Mama	40 Gy	15	3 semanas	2.67 Gy
Próstata	60 Gy	20	4 semanas	3 Gy

Tabla 2.2

A continuación se introducen dos términos que hacen referencia a las dos estrategias más habituales para fraccionar el tratamiento:

- **Hipofraccionamiento:** tratamiento que consta de pocas dosis que contienen una cantidad elevada de radiación. Esta estrategia provoca una disminución notable de la duración del tratamiento. Coloquialmente, hablaríamos de un tratamiento de “pocas dosis altas”.
- **Hiperfraccionamiento:** tratamiento que consta de un mayor número de dosis que contienen una baja cantidad de radiación. En este caso la duración del tratamiento se alarga considerablemente, pero esto permite que las dosis no tengan una cantidad de radiación tan alta y de este modo los tejidos y órganos cercanos al tumor no sufren tanto. De manera coloquial hablaríamos de un tratamiento de “muchas dosis bajas”.

En los dos siguientes capítulos se estudia el problema clásico para decidir en qué casos es interesante aplicar cada una de estas estrategias o si podrían existir algunas alternativas intermedias que aporten mejores resultados.

Capítulo 3

Maximización del efecto de la radiación en el tumor

El objetivo de este primer problema es determinar cuál es la mejor estrategia para maximizar el efecto de la radiación en el tumor, restringiendo el efecto producido en los órganos en riesgo.

$$(P_1) \left\{ \begin{array}{l} \text{Maximizar } E_T(N, d) \\ \text{sujeto a } N \in \mathbb{N}, \\ d \in \mathbb{R}^N \text{ tales que} \\ E_{OR}(N, d) \leq \gamma_{OR}, \\ d_{min} \leq d_i \leq d_{max}, i = 1, \dots, N \end{array} \right.$$

donde $E_T(N, d) = \alpha_T \sum_{i=1}^N d_i + \beta_T \sum_{i=1}^N d_i^2$, $E_{OR}(N, d) = \alpha_0 \delta \sum_{i=1}^N d_i + \beta_0 \delta^2 \sum_{i=1}^N d_i^2$ y d_{min}, d_{max} y γ_{OR} son parámetros conocidos de antemano y facilitados por los especialistas.

Este es el problema clásico del fraccionamiento que ha sido estudiado en diversos trabajos como por ejemplo en el reciente artículo [5] (ver también su bibliografía). La novedad de nuestro enfoque es la aparición de las restricciones de cota sobre las dosis. Habitualmente en la literatura se toma cota mínima 0 y no se impone una cota máxima. Además, nuestro enfoque del problema es más realista ya que en [5] se fija inicialmente el número de dosis.

Desde el punto de vista matemático, se trata de un problema de optimización mixta que involucra una variable discreta, $N \in \mathbb{N}$, que se corresponde con el número de dosis de radiación, y N variables continuas, $d_i \in \mathbb{R}, 1 \leq i \leq N$, que son las dosis. Es decir, que este problema presenta la peculiaridad de tener un número variable de incógnitas.

3.1. Existencia de solución de (P_1)

A partir de ahora se va a denotar $\varphi_0(r) = \alpha_0 \delta r + \beta_0 \delta^2 r^2$ y $\lambda_0 = \max \left\{ 1, \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{max})} \right\}$.

Teorema 3.1.1. Si $d_{min} > 0$ y $\frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})} \geq 1$, entonces existe al menos una solución para (P_1) .

Para realizar la demostración de este teorema, se van a considerar en un primer momento los problemas que se originan de tomar N fijo. De esta forma, para cada N tenemos un problema de programación no lineal continuo, cuya existencia de solución está demostrada en el teorema 3.1.2.

Demostración. Con las restricciones de (P_1) , se tiene que

$$N \varphi_0(d_{min}) \leq \gamma_{OR}.$$

Como $d_{min} > 0$, esto es equivalente a

$$N \leq \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})}.$$

Por lo tanto, el conjunto de valores admisibles para N es finito. En primer lugar se va a proceder a la reducción del problema (P_1) a un número finito de problemas de optimización continua (P_1^N) definidos por:

$$(P_1^N) \left\{ \begin{array}{l} \text{Maximizar} \quad \tilde{E}_T(d) = \alpha_T \sum_{i=1}^N d_i + \beta_T \sum_{i=1}^N d_i^2 \\ \text{sujeto a } d \in \mathbb{R}^N \text{ tal que} \\ \alpha_0 \delta \sum_{i=1}^N d_i + \beta_0 \delta^2 \sum_{i=1}^N d_i^2 \leq \gamma_{OR}, \\ d_{min} \leq d_i \leq d_{max}, i = 1, \dots, N. \end{array} \right.$$

Si probamos la existencia de solución para cada uno de estos (ver teorema 3.1.2), para cada valor de N del intervalo $\left[1, \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})}\right] \cap \mathbb{N}$, podemos considerar una solución global del problema (P_1^N) que denotaremos por \bar{d}^N . Se tiene entonces que el conjunto de candidatos a solución de (P_1) es finito, por lo que se puede afirmar que existe solución para dicho problema.

Basta tomar el par $(\bar{N}, \bar{d}^{\bar{N}})$ del conjunto

$$\left\{ (N, \bar{d}^N) : N \in \left[1, \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})}\right] \cap \mathbb{N} \right\}$$

con el que se maximice el valor de $E_T(N, d)$. □

En el siguiente teorema se va a probar la existencia de solución de los problemas (P_1^N) .

Teorema 3.1.2. Si $d_{min} > 0$, $\frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})} \geq 1$ y $N \in \left[1, \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})}\right] \cap \mathbb{N}$, entonces existe solución para (P_1^N) .

Demostración. Para los valores pequeños de N del intervalo, es decir, $N \in [1, \lambda_0] \cap \mathbb{N}$, se verifica que la solución de (P_1^N) es la solución máxima trivial, esto es,

$$\bar{d}^N = (d_{max}, \dots, d_{max}).$$

Para los valores de N restantes, esto es, $N \in \left(\lambda_0, \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})}\right] \cap \mathbb{N}$, probamos la existencia de solución para (P_1^N) con el Teorema de Weierstrass ya que:

- La función objetivo \tilde{E}_T es continua.
- El conjunto de restricciones K_1^N es compacto:
 - Es cerrado por ser intersección de conjuntos cerrados (por ser contraímagenes de cerrados por medio de aplicaciones continuas).

Podemos tomar

$$K_1^N = g^{-1}((-\infty, 0]) \cap (\cap_i h_i^{-1}([d_{min}, d_{max}]))$$

donde $g(d) = \alpha_0 \delta \sum_{i=1}^N d_i + \beta_0 \delta^2 \sum_{i=1}^N d_i^2 - \gamma_{OR}$ y $h_i(d) = d_i$, $1 \leq i \leq N$.

- Es acotado:

$K_1^N \subseteq \mathbb{R}^N$ es acotado porque $\forall d \in K_1^N$, se cumple que $\|d\|_\infty = \max_{1 \leq i \leq N} |d_i| \leq d_{max}$. □

Unicidad de solución: En general, no hay unicidad de solución, ya que si existen índices distintos $i, j \in \{1, \dots, N\}$ tales que $\bar{d}_i \neq \bar{d}_j$, se pueden permutar dichas coordenadas y de este modo generar soluciones diferentes.

Con el siguiente resultado se va a obtener una versión más sencilla del problema.

Teorema 3.1.3. Si $d_{min} > 0$, $\frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})} \geq 1$, $N \in \left(\lambda_0, \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})} \right] \cap \mathbb{N}$, entonces la restricción de desigualdad general del problema (P_1^N) ha de ser activa en \bar{d}^N , siendo \bar{d}^N solución de (P_1^N) .

Demostración. Supongamos por reducción al absurdo que no lo es. Entonces,

$$\alpha_0 \delta \sum_{i=1}^N \bar{d}_i + \beta_0 \delta^2 \sum_{i=1}^N \bar{d}_i^2 < \gamma_{OR}. \quad (3.1)$$

De la cota inferior de N , se sabe que existe algún índice $j \in \{1, \dots, N\}$ tal que $\bar{d}_j < d_{max}$. Entonces para $\epsilon > 0$ suficientemente pequeño, $(\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_j + \epsilon, \dots, \bar{d}_N)$ es un punto admisible. Basta que se cumpla

$$\bar{d}_j + \epsilon \leq d_{max}, \quad (3.2)$$

y

$$\alpha_0 \delta \sum_{i=1}^N \bar{d}_i + \alpha_0 \delta \epsilon + \beta_0 \delta^2 \sum_{i=1}^N \bar{d}_i^2 + \beta_0 \delta^2 (\epsilon^2 + 2\bar{d}_j \epsilon) \leq \gamma_{OR}. \quad (3.3)$$

Tomando $\eta = \alpha_0 \delta \sum_{i=1}^N \bar{d}_i + \beta_0 \delta^2 \sum_{i=1}^N \bar{d}_i^2$, se tiene que verificar que

$$\beta_0 \delta^2 \epsilon^2 + (\alpha_0 \delta + 2\beta_0 \delta^2 \bar{d}_j) \epsilon + (\eta - \gamma_{OR}) \leq 0,$$

donde usando (3.1)

$$\bar{\epsilon} = \frac{-(\alpha_0 + 2\beta_0 \delta \bar{d}_j) + \sqrt{(\alpha_0 + 2\beta_0 \delta \bar{d}_j)^2 - 4\beta_0(\eta - \gamma_{OR})}}{2\beta_0 \delta} > 0.$$

Por lo tanto, si $\epsilon \in (0, \min \{\bar{\epsilon}, d_{max} - \bar{d}_j\})$, $(\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_j + \epsilon, \dots, \bar{d}_N)$ es un punto admisible que verifica

$$\tilde{E}_T(\bar{d}^N) < \tilde{E}_T((\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_j + \epsilon, \dots, \bar{d}_N)).$$

Con esto llegamos a contradicción pues \bar{d}^N es solución de (P_1^N) por hipótesis. \square

Por tanto, a partir de ahora, la restricción será de igualdad, esto es,

$$\alpha_0 \delta \sum_{i=1}^N d_i + \beta_0 \delta^2 \sum_{i=1}^N d_i^2 = \gamma_{OR}.$$

De aquí, se deduce que

$$\sum_{i=1}^N d_i^2 = \frac{1}{\beta_0 \delta^2} \left[\gamma_{OR} - \alpha_0 \delta \sum_{i=1}^N d_i \right]$$

y la función objetivo quedaría

$$\tilde{E}_T(d) = \left[\alpha_T - \frac{\beta_T \alpha_0}{\beta_0 \delta} \right] \sum_{i=1}^N d_i + \frac{\beta_T \gamma_{OR}}{\beta_0 \delta^2}. \quad (3.4)$$

Como las soluciones de los problemas $\max_{x \in K} f(x)$ y $\max_{x \in K} f(x) + cte$ son las mismas, en el siguiente resultado vemos que para resolver (P_1^N) bastaría con resolver el siguiente problema

$$(\tilde{P}_1^N) \begin{cases} \text{Maximizar } \hat{E}_T(d) = \left[\alpha_T - \frac{\beta_T \alpha_0}{\beta_0 \delta} \right] \sum_{i=1}^N d_i \\ \text{sujeto a } d \in \hat{K}_1^N \end{cases}$$

con $\hat{K}_1^N = \{d \in \mathbb{R}^N : \alpha_0 \delta \sum_{i=1}^N d_i + \beta_0 \delta^2 \sum_{i=1}^N d_i^2 = \gamma_{OR}, d_{min} \leq d_i \leq d_{max}, 1 \leq i \leq N\}$.

Veamos la equivalencia entre ambos problemas.

Proposición 3.1.4. Si $d_{min} > 0$, $\frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})} \geq 1$ y $N \in \left(\lambda_0, \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})}\right] \cap \mathbb{N}$, entonces los problemas (P_1^N) y (\tilde{P}_1^N) son equivalentes.

Demostración. Sea $\bar{d} \in K_1^N$ una solución de (P_1^N) y por (3.4), entonces $\forall d \in K_1^N$ se verifica que

$$\begin{aligned} \tilde{E}_T(\bar{d}) \geq \tilde{E}_T(d) &\iff \left[\alpha_T - \frac{\beta_T \alpha_0}{\beta_0 \delta} \right] \sum_{i=1}^N \bar{d}_i + \frac{\beta_T \gamma_{OR}}{\beta_0 \delta^2} \geq \left[\alpha_T - \frac{\beta_T \alpha_0}{\beta_0 \delta} \right] \sum_{i=1}^N d_i + \frac{\beta_T \gamma_{OR}}{\beta_0 \delta^2} \iff \\ &\iff \left[\alpha_T - \frac{\beta_T \alpha_0}{\beta_0 \delta} \right] \sum_{i=1}^N \bar{d}_i \geq \left[\alpha_T - \frac{\beta_T \alpha_0}{\beta_0 \delta} \right] \sum_{i=1}^N d_i \iff \hat{E}_T(\bar{d}) \geq \hat{E}_T(d). \end{aligned}$$

□

En la siguiente proposición se va a simplificar aún más la formulación del problema (\tilde{P}_1^N) .

Proposición 3.1.5. Sea $N \in \left(\lambda_0, \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})}\right] \cap \mathbb{N}$ y denotamos $\omega = \alpha_T - \frac{\beta_T \alpha_0}{\beta_0 \delta}$.

■ Si $\omega > 0$, entonces (\tilde{P}_1^N) es equivalente a

$$(\bar{P}_1^N) \left\{ \begin{array}{l} \text{Maximizar } \sum_{i=1}^N d_i \\ \text{sujeto a } d \in \mathbb{R}^N \text{ tal que} \\ \alpha_0 \delta \sum_{i=1}^N d_i + \beta_0 \delta^2 \sum_{i=1}^N d_i^2 = \gamma_{OR}, \\ d_{min} \leq d_i \leq d_{max}, 1 \leq i \leq N. \end{array} \right.$$

■ Si $\omega < 0$, entonces (\tilde{P}_1^N) es equivalente a

$$(\bar{\bar{P}}_1^N) \left\{ \begin{array}{l} \text{Minimizar } \sum_{i=1}^N d_i \\ \text{sujeto a } d \in \mathbb{R}^N \text{ tal que} \\ \alpha_0 \delta \sum_{i=1}^N d_i + \beta_0 \delta^2 \sum_{i=1}^N d_i^2 = \gamma_{OR}, \\ d_{min} \leq d_i \leq d_{max}, 1 \leq i \leq N. \end{array} \right.$$

■ Si $\omega = 0$, entonces todo punto admisible de (\tilde{P}_1^N) es solución.

La idea de esta transformación la encontramos en [3] en el contexto del problema (P_2) que veremos en el siguiente capítulo.

3.1.1. Resolución de (P_1^N)

Para $N \in \left(\lambda_0, \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})}\right] \cap \mathbb{N}$ se va a estudiar la resolución de los problemas (\bar{P}_1^N) y $(\bar{\bar{P}}_1^N)$.

A continuación se muestra un ejemplo de los problemas anteriores en dos variables para mejorar la comprensión de esta sección.

Ejemplo 3.1.6. Se consideran los siguientes problemas de optimización:

$$(\bar{P}_1^2) \left\{ \begin{array}{l} \text{Maximizar } d_1 + d_2 \\ \text{sujeto a } (d_1, d_2) \in \mathbb{R}^2 \text{ tal que} \\ 2(d_1 + d_2) + d_1^2 + d_2^2 = 12, \\ 1 \leq d_1, d_2 \leq 3. \end{array} \right. \quad (\bar{\bar{P}}_1^2) \left\{ \begin{array}{l} \text{Minimizar } d_1 + d_2 \\ \text{sujeto a } (d_1, d_2) \in \mathbb{R}^2 \text{ tal que} \\ 2(d_1 + d_2) + d_1^2 + d_2^2 = 12, \\ 1 \leq d_1, d_2 \leq 3. \end{array} \right.$$

En la gráfica se puede apreciar que los puntos que forman la superficie azul son aquellos que satisfacen la restricción de igualdad y que los puntos de la intersección de ambas superficies forman la curva sobre la que hay que maximizar o minimizar.

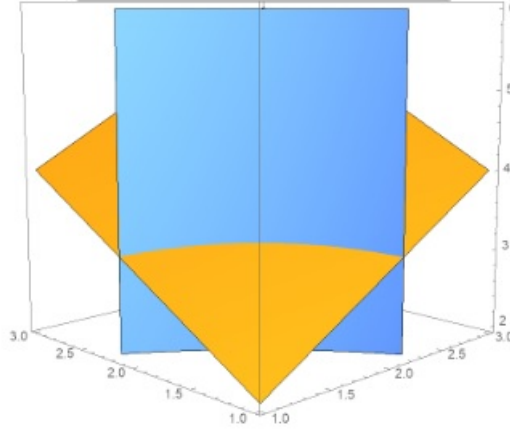


Figura 3.1

Además, se puede percibir visualmente que la única solución de (\bar{P}_1^2) es (\bar{d}_1, \bar{d}_2) con $\bar{d}_1 = \bar{d}_2 \approx 1.646$, es decir, que la solución está formada por los elementos de la diagonal.

Por otro lado, las soluciones de (\bar{P}_1^2) son: (\bar{d}_1, \bar{d}_2) con $\bar{d}_1 = 1$, $\bar{d}_2 \approx 2.16$ y $\bar{d}_1 \approx 2.16$, $\bar{d}_2 = 1$. Es decir, que tienen una componente en la frontera.

Resolución de (\bar{P}_1^N)

Vamos a probar que la solución obtenida para (\bar{P}_1^N) es un vector con todas las coordenadas iguales, esto es, se corresponde con un tratamiento cuyas dosis son iguales.

Teorema 3.1.7. Si $N \in \left(\lambda_0, \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})} \right] \cap \mathbb{N}$, la única solución de (\bar{P}_1^N) es $\bar{d}^N = (\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_1)$ siendo

$$\bar{d}_1 = \frac{-\alpha_0 N + \sqrt{(\alpha_0 N)^2 + 4\beta_0 N \gamma_{OR}}}{2\beta_0 \delta N}.$$

Demostración. Utilizaremos la desigualdad de Cauchy-Schwarz [9]:

$$\left(\sum_{i=1}^N a_i b_i \right)^2 \leq \left(\sum_{i=1}^N a_i^2 \right) \left(\sum_{i=1}^N b_i^2 \right),$$

donde a_1, \dots, a_N y b_1, \dots, b_N son números reales cualesquiera.

Dado $d \in \mathbb{R}^N$ un punto admisible para el problema, consideraremos $a_i = d_i$ y $b_i = 1, \forall i$. Se tiene entonces que

$$\left(\sum_{i=1}^N d_i \right)^2 \leq N \left(\sum_{i=1}^N d_i^2 \right).$$

Por lo tanto,

$$\gamma_{OR} = \alpha_0 \delta \sum_{i=1}^N d_i + \beta_0 \delta^2 \sum_{i=1}^N d_i^2 \geq \alpha_0 \delta \sum_{i=1}^N d_i + \frac{\beta_0 \delta^2}{N} \left(\sum_{i=1}^N d_i \right)^2.$$

Tomando $q(z) = \frac{\beta_0 \delta^2}{N} z^2 + \alpha_0 \delta z - \gamma_{OR}$, la desigualdad anterior se puede escribir como $q(\sum_{i=1}^N d_i) \leq 0$.

Como se trata de un problema de maximización estamos interesados en el valor más grande que puede tomar $\sum_{i=1}^N d_i$, esto es, la mayor raíz positiva de $q(z)$. Este polinomio posee dos raíces: la asociada con el signo negativo,

$$z_1 = \frac{-\alpha_0 N - \sqrt{(\alpha_0 N)^2 + 4N\beta_0 \gamma_{OR}}}{2\beta_0 \delta},$$

que es negativa porque todos los parámetros son positivos; y la asociada con el signo positivo,

$$z_2 = \frac{-\alpha_0 N + \sqrt{(\alpha_0 N)^2 + 4N\beta_0\gamma_{OR}}}{2\beta_0\delta},$$

que es positiva. Entonces, el polinomio se puede factorizar como $q(z) = \frac{\beta_0\delta^2}{N}(z - z_1)(z - z_2)$.

Los valores de z para los que se verifica que $q(z) \leq 0$ son aquellos comprendidos entre z_1 y z_2 . Como $\sum_{i=1}^N d_i \geq 0$, ha de ser $\sum_{i=1}^N \bar{d}_i \in [0, z_2]$ y es en z_2 donde alcanza el mayor valor. Luego, $z_2 = \sum_{i=1}^N \bar{d}_i$.

Por lo tanto, se deduce que

$$\gamma_{OR} = \alpha_0\delta \sum_{i=1}^N \bar{d}_i + \frac{\beta_0\delta^2}{N} \left(\sum_{i=1}^N \bar{d}_i \right)^2 \geq \alpha_0\delta \sum_{i=1}^N \bar{d}_i + \beta_0\delta^2 \sum_{i=1}^N \bar{d}_i^2 = \gamma_{OR}.$$

Entonces

$$\left(\sum_{i=1}^N \bar{d}_i \right)^2 = N \sum_{i=1}^N \bar{d}_i^2.$$

En este caso, la desigualdad de Cauchy-Schwarz es, de hecho, una igualdad y se verifica si y sólo si los términos son iguales, es decir, $\bar{d}_1 = \dots = \bar{d}_N$.

Por lo tanto, $z_2 = \sum_{i=1}^N \bar{d}_1 = N\bar{d}_1 \implies \bar{d}_1 = \frac{z_2}{N}$. □

Notar que como $N \in \left(\lambda_0, \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})} \right]$, entonces \bar{d}_1 satisface las restricciones de cota de (P_1^N) , esto es, $d_{min} \leq \bar{d}_1 \leq d_{max}$.

Resolución de (\bar{P}_1^N)

Ahora el problema que se quiere resolver es

$$(\bar{P}_1^N) \left\{ \begin{array}{l} \text{Minimizar} \quad \sum_{i=1}^N d_i \\ \text{sujeto a } d \in \mathbb{R}^N \text{ tal que} \\ \alpha_0\delta \sum_{i=1}^N d_i + \beta_0\delta^2 \sum_{i=1}^N d_i^2 = \gamma_{OR}, \\ d_{min} \leq d_i \leq d_{max}, \quad i = 1, \dots, N. \end{array} \right.$$

Como la función objetivo y las restricciones son funciones de clase C^1 , se puede aplicar la Regla de los Multiplicadores de Lagrange [1]. En este caso, dada \bar{d} una solución de (\bar{P}_1^N) , tomando $f(d) = \sum_{i=1}^N d_i$, $h_1(d) = \alpha_0\delta \sum_{i=1}^N d_i + \beta_0\delta^2 \sum_{i=1}^N d_i^2 - \gamma_{OR}$, $g_i(d) = d_{min} - d_i$ y $g_{N+i}(d) = d_i - d_{max}$ para $i = 1, \dots, N$, se tiene que existen constantes $\bar{\alpha} \in \mathbb{R}^+$, $\bar{\lambda}_1 \in \mathbb{R}$ y $\{\bar{\mu}_i\}_{i=1}^{2N} \subset \mathbb{R}^+$ tales que:

$$\bar{\alpha} + |\bar{\lambda}_1| + \sum_{i=1}^{2N} \bar{\mu}_i > 0, \tag{3.5}$$

$$\bar{\alpha} \nabla f(\bar{d}) + \bar{\lambda}_1 \nabla h_1(\bar{d}) + \sum_{i=1}^{2N} \bar{\mu}_i \nabla g_i(\bar{d}) = 0, \tag{3.6}$$

$$\bar{\mu}_i \geq 0 \text{ y } \bar{\mu}_i g_i(\bar{d}) = 0, \quad 1 \leq i \leq 2N, \tag{3.7}$$

$$h_1(\bar{d}) = 0 \text{ y } g_i(\bar{d}) \leq 0, \quad 1 \leq i \leq 2N. \tag{3.8}$$

Se quiere probar que alguna de las restricciones de cota se satura en \bar{d} . Supongamos por reducción al absurdo que $\bar{d}_i \in (d_{min}, d_{max})$, para todo $i \in \{1, \dots, N\}$, entonces por (3.7) se tiene que

$$\bar{\mu}_i = 0, \forall i \in \{1, \dots, 2N\}.$$

En ese caso, (3.6) es de la siguiente forma:

$$\bar{\alpha} \begin{pmatrix} 1 \\ \vdots \\ 1 \end{pmatrix} + \bar{\lambda}_1 \begin{pmatrix} \alpha_0 \delta + 2\beta_0 \delta^2 \bar{d}_1 \\ \vdots \\ \alpha_0 \delta + 2\beta_0 \delta^2 \bar{d}_N \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (3.9)$$

Veamos que $\bar{\lambda}_1$ no puede ser nulo. Supongamos por reducción al absurdo que $\bar{\lambda}_1 = 0$, entonces $\bar{\alpha} = 0$. Llegando a contradicción con (3.5). Luego $\bar{\lambda}_1 \neq 0$ y de (3.9) obtenemos

$$\bar{d}_1 = \dots = \bar{d}_N = \frac{-(\bar{\alpha} + \bar{\lambda}_1 \alpha_0 \delta)}{2\bar{\lambda}_1 \beta_0 \delta^2}.$$

Así que haciendo uso de la restricción de igualdad se tiene que la solución sería $\bar{d} = (\underbrace{\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_1}_N)$ con \bar{d}_1 la raíz positiva del siguiente polinomio

$$\alpha_0 \delta N \bar{d}_1 + \beta_0 \delta^2 N \bar{d}_1^2 - \gamma_{OR} = 0.$$

Es decir, que obtendríamos la solución del problema (\bar{P}_1^N) , lo que implica que \bar{d} es un máximo, llegando a contradicción con nuestra hipótesis.

Entonces, debe existir al menos un $j \in \{1, \dots, N\}$ tal que $\bar{d}_j \in \{d_{min}, d_{max}\}$. Se puede suponer sin pérdida de generalidad que $j = N$. Veremos que en este caso se puede reducir la dimensión de (\bar{P}_1^N) a través del siguiente problema:

$$(\bar{P}_1^{N-1}) \left\{ \begin{array}{l} \text{Minimizar} \quad \sum_{i=1}^{N-1} d_i + \bar{d}_N \\ \text{sujeto a } d \in \mathbb{R}^{N-1} \text{ tal que} \\ \alpha_0 \delta \sum_{i=1}^{N-1} d_i + \beta_0 \delta^2 \sum_{i=1}^{N-1} d_i^2 = \gamma_{OR} - \alpha_0 \delta \bar{d}_N - \beta_0 \delta^2 \bar{d}_N^2, \\ d_{min} \leq d_i \leq d_{max}, \quad i = 1, \dots, N-1. \end{array} \right.$$

Teorema 3.1.8. Si $\bar{d} = (\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_N)$ es una solución de (\bar{P}_1^N) , entonces $(\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_{N-1})$ es una solución de (\bar{P}_1^{N-1}) .

Demostración. Todo punto admisible (d_1, \dots, d_{N-1}) del problema (\bar{P}_1^{N-1}) verifica que

$$\alpha_0 \delta \sum_{i=1}^{N-1} d_i + \beta_0 \delta^2 \sum_{i=1}^{N-1} d_i^2 = \gamma_{OR} - \alpha_0 \delta \bar{d}_N - \beta_0 \delta^2 \bar{d}_N^2,$$

de donde, junto con las restricciones de cota, se tiene que $(d_1, \dots, d_{N-1}, \bar{d}_N)$ es punto admisible de (\bar{P}_1^N) .

Por tanto, usando que \bar{d} es solución de (\bar{P}_1^N) ,

$$\sum_{i=1}^N \bar{d}_i \leq \sum_{i=1}^{N-1} d_i + \bar{d}_N.$$

Y, en consecuencia,

$$\sum_{i=1}^{N-1} \bar{d}_i \leq \sum_{i=1}^{N-1} d_i.$$

Y por ello, $(\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_{N-1})$ es solución de (\bar{P}_1^{N-1}) . □

De nuevo, aplicando el razonamiento anterior al problema (\bar{P}_1^{N-1}) junto con la Regla de los Multiplicadores de Lagrange, debe existir al menos un $j \in \{1, \dots, N-1\}$ tal que $\bar{d}_j \in \{d_{min}, d_{max}\}$ y se puede reducir otra vez la dimensión del problema (\bar{P}_1^{N-1}) y obtener un nuevo problema con $N-2$ incógnitas.

Aplicando este proceso de manera reiterada se llega al siguiente problema de una sola variable:

$$(\bar{P}_1^1) \begin{cases} \text{Minimizar} & d_1 + \sum_{i=2}^N \bar{d}_i \\ \text{sujeto a} & d_1 \in \mathbb{R} \text{ tal que} \\ & \alpha_0 \delta d_1 + \beta_0 \delta^2 d_1^2 = \gamma_{OR} - \alpha_0 \delta \sum_{i=2}^N \bar{d}_i - \beta_0 \delta^2 \sum_{i=2}^N \bar{d}_i^2, \\ & d_{min} \leq d_1 \leq d_{max}. \end{cases}$$

Y basta con resolver la ecuación de segundo grado dada por la restricción de igualdad para obtener el valor de \bar{d}_1 , que es el único punto admisible. Además, \bar{d}_1 puede ser d_{min} , d_{max} o d^* verificando $d^* \in (d_{min}, d_{max})$.

A continuación, se va a calcular exactamente el número de d_{min} y d_{max} en las diferentes soluciones de (\bar{P}_1^N) , así como el valor de d^* .

Si $N \in \left(\lambda_0, \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})} \right] \cap \mathbb{N}$, la solución sería una de las siguientes:

$$\begin{aligned} \bar{d}^N &= (\underbrace{d_{min}, \dots, d_{min}}_K, \underbrace{d_{max}, \dots, d_{max}}_{N-K}), \\ \bar{d}^N &= (\underbrace{d_{min}, \dots, d_{min}}_K, d^*, \underbrace{d_{max}, \dots, d_{max}}_{N-K-1}) \text{ con } d_{min} < d^* < d_{max}. \end{aligned}$$

- En el primer caso,

$$\alpha_0 \delta [K d_{min} + (N-K) d_{max}] + \beta_0 \delta^2 [K d_{min}^2 + (N-K) d_{max}^2] = \gamma_{OR}.$$

Entonces,

$$K = \frac{\gamma_{OR} - N \varphi_0(d_{max})}{\varphi_0(d_{min}) - \varphi_0(d_{max})}. \quad (3.10)$$

Esto sólo es válido si el valor de K es un número natural.

- En el segundo caso, sabemos que la función $\varphi_0(r) = \alpha_0 \delta r + \beta_0 \delta^2 r^2$ es estrictamente creciente ya que para $r > 0$ se tiene que $\varphi'_0(r) = \alpha_0 \delta + 2\beta_0 \delta^2 r > 0$.

Como K es el número de dosis mínimas de la solución y (\bar{P}_1^N) posee N variables, entonces es claro que $K \in [0, N-1]$. Además, $d_{min} < d^* < d_{max}$, entonces por ser φ_0 estrictamente creciente

$$\varphi_0(d_{min}) < \varphi_0(d^*) < \varphi_0(d_{max})$$

y sustituyendo $\varphi_0(d^*) = \gamma_{OR} - K \varphi_0(d_{min}) - (N-K-1) \varphi_0(d_{max})$, tenemos

$$\varphi_0(d_{min}) < \gamma_{OR} - K \varphi_0(d_{min}) - (N-K-1) \varphi_0(d_{max}) < \varphi_0(d_{max}),$$

de donde se deduce que

$$\gamma_{OR} - K \varphi_0(d_{min}) - \varphi_0(d_{max}) < (N-K-1) \varphi_0(d_{max}) < \gamma_{OR} - K \varphi_0(d_{min}) - \varphi_0(d_{min}),$$

por lo que

$$\frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{max})} + K \left[1 - \frac{\varphi_0(d_{min})}{\varphi_0(d_{max})} \right] < N < \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{max})} + (K+1) \left[1 - \frac{\varphi_0(d_{min})}{\varphi_0(d_{max})} \right].$$

Por tanto, para cada valor de K fijado se obtiene un conjunto de valores de N

$$N \in \left(\frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{max})} + K \left[1 - \frac{\varphi_0(d_{min})}{\varphi_0(d_{max})} \right], \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{max})} + (K+1) \left[1 - \frac{\varphi_0(d_{min})}{\varphi_0(d_{max})} \right] \right) \cap \mathbb{N}$$

tal que:

- Si el conjunto es no vacío, habrá una cantidad K de dosis mínimas, una cantidad $N - K - 1$ de dosis máximas y una dosis d^* tal que $d_{min} < d^* < d_{max}$ verificando

$$\varphi_0(d^*) - \gamma_{OR} + (N-1)\varphi_0(d_{max}) + K[\alpha_0\delta(d_{min} - d_{max}) + \beta_0\delta^2(d_{min}^2 - d_{max}^2)] = 0.$$

- Si el conjunto es vacío, no existe ningún N para el que la solución de (\bar{P}_1^N) contenga una cantidad K de dosis mínimas.

3.1.2. Resolución de (P_1)

Sea $\omega = \alpha_T - \frac{\beta_T\alpha_0}{\beta_0\delta}$:

- Si $\omega > 0$, tenemos dos candidatos a solución:

- Para valores de N pequeños, (N, \bar{d}^N) con $\bar{d}^N = (d_{max}, \dots, d_{max})$ donde N es el mayor valor que se puede tomar en el intervalo $[1, \lambda_0] \cap \mathbb{N}$, siendo $\lambda_0 = \max \left\{ 1, \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{max})} \right\}$.
- Para el resto de valores de N , esto es, para $N \in \left(\lambda_0, \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})} \right] \cap \mathbb{N}$, (N, \bar{d}^N) con $\bar{d}^N = (\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_1)$ siendo

$$\bar{d}_1 = \frac{-\alpha_0 N + \sqrt{(\alpha_0 N)^2 + 4\beta_0 N \gamma_{OR}}}{2\beta_0 \delta N}.$$

Para estudiar la dependencia respecto de N , vamos a considerar la siguiente función:

$$\psi(N) = N\bar{d}_1 = \frac{-N\alpha_0}{2\beta_0\delta} + \sqrt{\frac{\alpha_0^2 N^2}{4\beta_0^2 \delta^2} + \frac{N\gamma_{OR}}{\beta_0 \delta^2}}.$$

Es fácil comprobar que

$$\begin{aligned} \psi'(N) &= \frac{-\alpha_0}{2\beta_0\delta} + \frac{\alpha_0^2 N + 2\beta_0\gamma_{OR}}{2\beta_0\delta\sqrt{\alpha_0^2 N^2 + 4N\beta_0\gamma_{OR}}} > 0 \iff \frac{\alpha_0^2 N + 2\beta_0\gamma_{OR}}{2\beta_0\delta\sqrt{\alpha_0^2 N^2 + 4N\beta_0\gamma_{OR}}} > \frac{\alpha_0}{2\beta_0\delta} \iff \\ &\iff (\alpha_0^2 N + 2\beta_0\gamma_{OR})^2 > \left(\alpha_0\sqrt{\alpha_0^2 N^2 + 4N\beta_0\gamma_{OR}} \right)^2 \iff (2\beta_0\gamma_{OR})^2 > 0. \end{aligned}$$

Por lo tanto $\psi(N)$ es estrictamente creciente y alcanza su valor máximo para el mayor valor posible de N , es decir, para $N = \lfloor \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})} \rfloor$, donde $\lfloor \cdot \rfloor$ denota la parte entera por debajo.

Entonces, la solución de (P_1) será el par con el que se obtenga el mayor valor de $E_T(N, d^N)$.

- Si $\omega < 0$, también tenemos dos candidatos a solución:

- Para valores de N pequeños, (N, \bar{d}^N) con $\bar{d}^N = (d_{max}, \dots, d_{max})$ donde N es el mayor valor que se puede tomar en el intervalo $[1, \lambda_0] \cap \mathbb{N}$, siendo $\lambda_0 = \max \left\{ 1, \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{max})} \right\}$.
- Para el resto de valores de N , esto es, para $N \in \left(\lambda_0, \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})} \right] \cap \mathbb{N}$, (N, \bar{d}^N) con

$$\bar{d}^N = (\underbrace{d_{min}, \dots, d_{min}}_K, \underbrace{d_{max}, \dots, d_{max}}_{N-K}) \text{ o } \bar{d}^N = (\underbrace{d_{min}, \dots, d_{min}}_K, d^*, \underbrace{d_{max}, \dots, d_{max}}_{N-K-1}).$$

Para estudiar la dependencia respecto de N , se consideran las siguientes funciones:

- Si la solución es de la forma $\bar{d}^N = (d_{min}, \dots, d_{min}, d_{max}, \dots, d_{max})$ con K dosis mínimas y $N - K$ dosis máximas, usando (3.10), se tiene que

$$\phi(N) = (N - K)d_{max} + Kd_{min} = N \frac{\beta_0 \delta^2 d_{min} d_{max}}{\alpha_0 \delta + \beta_0 \delta^2 (d_{min} + d_{max})} + \frac{\gamma_{OR}}{\alpha_0 \delta + \beta_0 \delta^2 (d_{min} + d_{max})}.$$

$$\phi'(N) = \frac{\beta_0 \delta^2 d_{min} d_{max}}{\alpha_0 \delta + \beta_0 \delta^2 (d_{min} + d_{max})} > 0 \implies \phi(N) \text{ es creciente en } [0, +\infty).$$

Por lo tanto, $\phi(N)$ alcanza el mínimo para el menor valor posible de N , es decir, para

$$N = \lceil \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{max})} \rceil$$

donde $\lceil \cdot \rceil$ denota la parte entera por arriba.

- Si la solución es de la forma $\bar{d}^N = (d_{min}, \dots, d_{min}, d^*, d_{max}, \dots, d_{max})$ con K dosis mínimas y $N - K - 1$ dosis máximas, el máximo de $E_T(N, d)$ pareciera que también se alcanza para el menor N posible del intervalo.

De nuevo, la solución de (P_1) será la que maximice el valor de la función objetivo.

A continuación, vamos a ilustrar este proceso con un ejemplo concreto.

Ejemplo 3.1.9. Tomaremos $\frac{\alpha_T}{\beta_T} = 10$, $\frac{\alpha_0}{\beta_0} = 2$, $\frac{\gamma_{OR}}{\alpha_0} = 60$, $d_{min} = 1$, $d_{max} = 6$. Entonces,

$$(P_1) \begin{cases} \text{Maximizar } 10 \sum_{i=1}^N d_i + \sum_{i=1}^N d_i^2 \\ \text{sujeto a } N \in \mathbb{N}, d_i \in \mathbb{R}, \\ \delta \sum_{i=1}^N d_i + \frac{\delta^2}{2} \sum_{i=1}^N d_i^2 \leq 60, \\ 1 \leq d_i \leq 6, i = 1, \dots, N. \end{cases}$$

- Si $\delta = 1$, entonces $\omega = 8\beta_T > 0$. Hay dos candidatos a solución para (P_1) :
 - Para los valores de N pequeños, es decir, para $N \in \{1, 2\}$, como estamos interesados en maximizar el funcional, se toma el mayor valor de N , en este caso $N = 2$, y la solución de (P_1^N) es la trivial máxima, es decir, $\bar{d} = (6, 6)$. Luego el candidato a solución de (P_1) es (N, \bar{d}) con $N = 2$, $\bar{d} = (6, 6)$ y al evaluar la función objetivo en ese par obtenemos que $E_T(N, \bar{d}) = 192$.
 - Para el resto de valores de N , es decir, para $N \in [3, 40] \cap \mathbb{N}$, de nuevo se toma el mayor valor de N , en este caso $N = 40$, y la solución de (P_1^N) es $\bar{d} = (\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_1)$ donde

$$\bar{d}_1 = \frac{-\alpha_0 N + \sqrt{(\alpha_0 N)^2 + 4\beta_0 N \gamma_{OR}}}{2\beta_0 \delta N},$$

esto es, $\bar{d} = (\underbrace{1, \dots, 1}_{40})$. Ahora tenemos que el candidato a solución para (P_1) es (N, \bar{d}) con $N = 40$, $\bar{d} = (\underbrace{1, \dots, 1}_{40})$ y $E_T(N, \bar{d}) = 440$.

Por lo tanto, la solución de (P_1) es (\bar{N}, \bar{d}) con $\bar{N} = 40$ y $\bar{d} = (\underbrace{1, \dots, 1}_{40})$ por ser la que maximiza el valor del funcional $E_T(N, d)$.

- Si $\delta = 0.1$, entonces $\omega = -10\beta_T < 0$. Hay dos candidatos a solución para (P_1) :

-Para $N \in [1, 76] \cap \mathbb{N}$, de nuevo se escoge el mayor valor de N posible, en este caso $N = 76$ y la solución de (P_1^N) es la trivial máxima, es decir, $\bar{d} = \underbrace{(6, \dots, 6)}_{76}$. En este caso, el candidato

a solución de (P_1) es (N, \bar{d}) con $N = 76$, $\bar{d} = \underbrace{(6, \dots, 6)}_{76}$ y al evaluar la función objetivo en

ese par obtenemos que $E_T(N, \bar{d}) = 7296$.

- Para $N \in (76, 571] \cap \mathbb{N}$, tenemos que la solución estará compuesta por N dosis de las cuales K son dosis mínimas. Si aparece una dosis intermedia d^* , el resto serán dosis máximas, es decir, $N - K - 1$, y si no aparece la dosis d^* , habrá $N - K$ dosis máximas.

En la siguiente tabla se resumen los resultados obtenidos para los valores del intervalo:

N	K	d^*	$E_T(N, \bar{d})$
77	0	5.62 Gy	7383.78
78	1	4.93 Gy	7380.61
79	2	4.21 Gy	7377.82
80	3	3.45 Gy	7375.40
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
568	567	3.89 Gy	6291.03
569	568	3.12 Gy	6288.93
570	569	2.29 Gy	6287.14
571	570	1.4 Gy	6285.96

Tabla 3.1

Por lo tanto, la solución de (P_1) , que aparece en color rojo, es (\bar{N}, \bar{d}) con $\bar{N} = 77$ y con $\bar{d} = (d^*, \underbrace{6, \dots, 6}_{76})$ con $d^* = 5.62$.

En este ejemplo se puede apreciar que si $\omega > 0$, la solución del problema (P_1) está formada por muchas dosis de cantidad mínima (hiperfraccionamiento). Si por el contrario, $\omega < 0$, la solución de (P_1) estará formada por pocas dosis de cantidad máxima (hipofraccionamiento).

Por ejemplo, considerando valores de la tabla 2.1 y $\delta = 1$, se tiene que:

- Para el tumor de mama, $\alpha_T = 0.3$ y $\beta_T = 0.03$, luego $\frac{\alpha_T}{\beta_T} = 10$ y como $\frac{\alpha_0}{\beta_0} = 2$, entonces se tiene que $\frac{\alpha_0/\beta_0}{\alpha_T/\beta_T} = 0.2 < 1$. Por lo que la mejor estrategia es un tratamiento hiperfraccionado.
- Para el tumor de próstata, $\alpha_T = 0.036$ y $\beta_T = 0.024$, entonces $\frac{\alpha_T}{\beta_T} = 1.5$ y como $\frac{\alpha_0}{\beta_0} = 2$, se tiene que $\frac{\alpha_0/\beta_0}{\alpha_T/\beta_T} = 1.33 > 1$. La mejor estrategia es un tratamiento hipofraccionado.

Capítulo 4

Minimización del efecto de la radiación en los órganos en riesgo

El objetivo de este segundo problema es determinar la mejor estrategia para minimizar el efecto de la radiación en los órganos en riesgo, manteniendo un efecto mínimo de la radiación en el tumor. Matemáticamente formulamos el siguiente problema

$$(P_2) \left\{ \begin{array}{l} \text{Minimizar } E_{OR}(N, d) \\ \text{sujeto a } N \in \mathbb{N}, \\ d \in \mathbb{R}^N \text{ tales que} \\ E_T(N, d) \geq \gamma_T, \\ d_{min} \leq d_i \leq d_{max}, i = 1, \dots, N \end{array} \right.$$

donde $E_{OR}(N, d) = \alpha_0 \delta \sum_{i=1}^N d_i + \beta_0 \delta^2 \sum_{i=1}^N d_i^2$, $E_T(N, d) = \alpha_T \sum_{i=1}^N d_i + \beta_T \sum_{i=1}^N d_i^2$ y γ_T es un parámetro cuyo valor viene proporcionado por los expertos.

También se trata de un problema de optimización mixta con $N + 1$ incógnitas: el número de dosis de radiación, $N \in \mathbb{N}$, y el valor de las N dosis, $d_i \in \mathbb{R}, 1 \leq i \leq N$.

Este problema ha sido estudiado recientemente en el artículo [3], pero sólo incluyendo la restricción de que las dosis deben ser mayores o iguales que cero.

4.1. Existencia de solución de (P_2)

A partir de ahora se va a denotar $\varphi_T(r) = \alpha_T r + \beta_T r^2$ y $\lambda_T = \max \left\{ 1, \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{max})} \right\}$.

Teorema 4.1.1. Si $d_{min} > 0$, entonces existe al menos una solución para (P_2) .

Demostración. La prueba es análoga a la vista en la sección 3.1 aunque ahora el conjunto de valores admisibles de N es infinito.

Si la solución trivial mínima es admisible, entonces

$$N \geq \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{min})}.$$

En primer lugar se probará que para cada valor admisible de N , existe solución para (P_2^N) :

$$(P_2^N) \left\{ \begin{array}{l} \text{Minimizar} \quad \tilde{E}_{OR}(d) = \alpha_0 \delta \sum_{i=1}^N d_i + \beta_0 \delta^2 \sum_{i=1}^N d_i^2 \\ \text{sujeto a } d \in \mathbb{R}^N \text{ tal que} \\ \alpha_T \sum_{i=1}^N d_i + \beta_T \sum_{i=1}^N d_i^2 \geq \gamma_T, \\ d_{min} \leq d_i \leq d_{max}, i = 1, \dots, N. \end{array} \right.$$

Entonces, para valores grandes de N , es decir, para $N \geq \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{min})}$, la solución de (P_2^N) es la trivial mínima y se considera el valor de N más pequeño posible, que denotaremos por \tilde{N} , esto es, $\tilde{N} = \lceil \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{min})} \rceil$ donde $\lceil \cdot \rceil$ denota la parte entera por arriba.

Para el resto de valores, esto es, para $N \in \left[\lambda_T, \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{min})} \right) \cap \mathbb{N}$, se prueba la existencia de solución para (P_2^N) con el Teorema de Weierstrass ya que la función objetivo \tilde{E}_{OR} es continua y el conjunto de restricciones es compacto.

Por lo tanto, para cada valor de N del intervalo, se considera una solución global del problema (P_2^N) que denotaremos por \bar{d}^N .

Basta tomar el par $\left(\bar{N}, \bar{d}^{\bar{N}} \right)$ del conjunto

$$\left\{ \left(N, \bar{d}^N \right) : N \in \left[\lambda_T, \tilde{N} \right] \cap \mathbb{N} \right\}$$

con el que se minimice el valor de $E_{OR}(N, d)$. □

Unicidad de solución: Igual que para (P_1) , en general, no hay unicidad de solución. Se pueden permutar las coordenadas de \bar{d}^N y generar soluciones diferentes.

Como sabemos que para $N \in \left[\lambda_T, \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{min})} \right) \cap \mathbb{N}$, $(d_{min}, \dots, d_{min})$ no es solución, de nuevo se procede a la simplificación del problema (P_2^N) utilizando la idea de [3].

Teorema 4.1.2. Si $d_{min} > 0$, $N \in \left[\lambda_T, \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{min})} \right) \cap \mathbb{N}$, entonces la restricción de desigualdad general del problema (P_2^N) ha de ser activa en \bar{d}^N , siendo \bar{d}^N solución de (P_2^N) .

La demostración es análoga a la del teorema 3.1.3.

Por tanto, a partir de ahora, la restricción será considerada de igualdad, esto es,

$$\alpha_T \sum_{i=1}^N d_i + \beta_T \sum_{i=1}^N d_i^2 = \gamma_T.$$

De nuevo, aplicando el mismo procedimiento que para (P_1) tenemos que

$$\sum_{i=1}^N d_i^2 = \frac{1}{\beta_T} \left[\gamma_T - \alpha_T \sum_{i=1}^N d_i \right]$$

y entonces la función objetivo quedaría

$$\tilde{E}_{OR}(d) = \left[\alpha_0 - \frac{\beta_0 \alpha_T \delta}{\beta_T} \right] \sum_{i=1}^N d_i + \frac{\beta_0 \delta \gamma_T}{\beta_T}. \quad (4.1)$$

Como las soluciones de los problemas $\min_{x \in K} f(x)$ y $\min_{x \in K} f(x) + cte$ son las mismas, para resolver (P_2^N) bastaría con resolver el siguiente problema

$$(\tilde{P}_2^N) \begin{cases} \text{Minimizar } \hat{E}_{OR}(d) = \left[\alpha_0 - \frac{\beta_0 \alpha_T \delta}{\beta_T} \right] \sum_{i=1}^N d_i \\ \text{sueto a } d \in \hat{K}_2^N \end{cases}$$

con $\hat{K}_2^N = \{d \in \mathbb{R}^N : \alpha_T \sum_{i=1}^N d_i + \beta_T \sum_{i=1}^N d_i^2 = \gamma_T, d_{\min} \leq d_i \leq d_{\max}, 1 \leq i \leq N\}$.

Proposición 4.1.3. Si $\lambda_T \geq 1$ y $N \in \left[\lambda_T, \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{\min})} \right) \cap \mathbb{N}$, entonces los problemas (P_2^N) y (\tilde{P}_2^N) son equivalentes.

Denotaremos $\tilde{\omega} = \alpha_0 - \frac{\beta_0 \alpha_T \delta}{\beta_T}$ y $\omega = \alpha_T - \frac{\beta_T \alpha_0}{\beta_0 \delta}$. A continuación se va a simplificar aún más la formulación de (\tilde{P}_2^N) .

Proposición 4.1.4. Sea $N \in \left[\lambda_T, \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{\min})} \right) \cap \mathbb{N}$. Entonces,

- Si $\omega < 0$, entonces (\tilde{P}_2^N) es equivalente a

$$(\bar{P}_2^N) \begin{cases} \text{Minimizar } \sum_{i=1}^N d_i \\ \text{sueto a } d \in \mathbb{R}^N \text{ tal que} \\ \alpha_T \sum_{i=1}^N d_i + \beta_T \sum_{i=1}^N d_i^2 = \gamma_T, \\ d_{\min} \leq d_i \leq d_{\max}, 1 \leq i \leq N. \end{cases}$$

- Si $\omega > 0$, entonces (\tilde{P}_2^N) es equivalente a

$$(\overline{\bar{P}}_2^N) \begin{cases} \text{Maximizar } \sum_{i=1}^N d_i \\ \text{sueto a } d \in \mathbb{R}^N \text{ tal que} \\ \alpha_T \sum_{i=1}^N d_i + \beta_T \sum_{i=1}^N d_i^2 = \gamma_T, \\ d_{\min} \leq d_i \leq d_{\max}, 1 \leq i \leq N. \end{cases}$$

- Si $\omega = 0$, entonces todo punto admisible de (\tilde{P}_2^N) es solución.

Demostración. Se basa en el hecho de que $\tilde{\omega} = \left(-\frac{\beta_0 \delta}{\beta_T} \right) \omega$. □

4.1.1. Resolución de (P_2^N)

Para $N \in \left[\lambda_T, \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{\min})} \right) \cap \mathbb{N}$ se va a estudiar la resolución de los problemas (\bar{P}_2^N) y $(\overline{\bar{P}}_2^N)$.

Resolución de (\bar{P}_2^N)

La resolución de este primer problema es equivalente a la de $(\overline{\bar{P}}_1^N)$. Por lo tanto, la solución será una de las siguientes

$$\bar{d}^N = (\underbrace{d_{\min}, \dots, d_{\min}}_K, \underbrace{d_{\max}, \dots, d_{\max}}_{N-K}),$$

donde

$$K = \frac{\gamma_T - \alpha_T N d_{\max} - \beta_T N d_{\max}^2}{\varphi_T(d_{\min}) - \varphi_T(d_{\max})}.$$

Siempre que el valor de K sea un número natural. O

$$\bar{d}^N = (\underbrace{d_{min}, \dots, d_{min}}_K, d^*, \underbrace{d_{max}, \dots, d_{max}}_{N-K-1}) \text{ con } d_{min} < d^* < d_{max}.$$

Igual que para (P_1) , para cada valor de K fijado se obtiene un conjunto de valores de N

$$N \in \left(\frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{max})} + K \left[1 - \frac{\varphi_T(d_{min})}{\varphi_T(d_{max})} \right], \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{max})} + (K+1) \left[1 - \frac{\varphi_T(d_{min})}{\varphi_T(d_{max})} \right] \right) \cap \mathbb{N}$$

tal que:

- Si el conjunto es no vacío, habrá una cantidad K de dosis mínimas, una cantidad $N - K - 1$ de dosis máximas y una dosis d^* tal que $d_{min} < d^* < d_{max}$ verificando

$$\varphi_T(d^*) - \gamma_T + (N-1)\varphi_T(d_{max}) + K[\varphi_T(d_{min}) - \varphi_T(d_{max})] = 0.$$

- Si el conjunto es vacío, no existe ningún N para el que la solución de (\bar{P}_2^N) contenga una cantidad K de dosis mínimas.

Resolución de (\bar{P}_2^N)

Por otro lado, la resolución de este problema es equivalente a la de (\bar{P}_1^N) y, por ello, su única solución será $\bar{d}^N = (\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_1)$ siendo \bar{d}_1 la raíz positiva del polinomio

$$\beta_T N \bar{d}_1^2 + \alpha_T N \bar{d}_1 - \gamma_T = 0$$

verificando $d_{min} \leq \bar{d}_1 \leq d_{max}$.

4.1.2. Resolución de (P_2)

Sea $\omega = \alpha_T - \frac{\beta_T \alpha_0}{\beta_0 \delta}$:

- Si $\omega > 0$, tenemos dos candidatos a solución:

- Para valores de N grandes, es decir, para $N \geq \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{min})}$, (N, \bar{d}^N) con $\bar{d}^N = (d_{min}, \dots, d_{min})$ donde N es el menor valor que se puede tomar, esto es, $N = \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{min})}$ o $N = \lfloor \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{min})} \rfloor + 1$.

- Para el resto de valores de N , esto es, para $N \in \left[\lambda_T, \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{min})} \right) \cap \mathbb{N}$, siendo $\lambda_T = \max \left\{ 1, \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{max})} \right\}$, (N, \bar{d}^N) con $\bar{d}^N = (\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_1)$ siendo

$$\bar{d}_1 = \frac{-\alpha_T}{2\beta_T} + \sqrt{\left(\frac{\alpha_T}{2\beta_T} \right)^2 + \frac{\gamma_T}{N\beta_T}}.$$

Para estudiar la dependencia respecto de N , vamos a considerar la siguiente función:

$$\Psi(N) = N\bar{d}_1 = \frac{-N\alpha_T}{2\beta_T} + \sqrt{\left(\frac{N\alpha_T}{2\beta_T} \right)^2 + \frac{N\gamma_T}{\beta_T}}.$$

Se puede comprobar fácilmente que

$$\begin{aligned} \Psi'(N) &= \frac{-\alpha_T}{2\beta_T} + \frac{\alpha_T^2 N + 2\gamma_T \beta_T}{2\beta_T \sqrt{(\alpha_T N)^2 + 4\beta_T N \gamma_T}} > 0 \iff \frac{\alpha_T^2 N + 2\gamma_T \beta_T}{2\beta_T \sqrt{(\alpha_T N)^2 + 4\beta_T N \gamma_T}} > \frac{\alpha_T}{2\beta_T} \iff \\ &\iff (\alpha_T^2 N + 2\gamma_T \beta_T)^2 > \left(\alpha_T \sqrt{(\alpha_T N)^2 + 4\beta_T N \gamma_T} \right)^2 \iff (2\gamma_T \beta_T)^2 > 0. \end{aligned}$$

Por lo tanto $\Psi(N)$ es estrictamente creciente y alcanza su valor máximo para el mayor valor posible de N , es decir, para $N = \lfloor \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{min})} \rfloor$, donde $\lfloor \cdot \rfloor$ denota la parte entera por debajo.

Entonces, la solución de (P_2) será el par con el que se obtenga el menor valor de $E_{OR}(N, d^N)$.

■ Si $\omega < 0$, también tenemos dos candidatos a solución:

- Para valores de N grandes, (N, \bar{d}^N) con $\bar{d}^N = (d_{min}, \dots, d_{min})$, donde N es el menor valor que se puede tomar, esto es, $N = \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{min})}$ o $N = \lceil \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{min})} \rceil$.
- Para el resto de valores de N , esto es, para $N \in \left[\lambda_T, \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{min})} \right) \cap \mathbb{N}$, siendo $\lambda_T = \max \left\{ 1, \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{max})} \right\}$, (N, \bar{d}^N) con

$$\bar{d}^N = (\underbrace{d_{min}, \dots, d_{min}}_K, \underbrace{d_{max}, \dots, d_{max}}_{N-K}) \text{ o } \bar{d}^N = (\underbrace{d_{min}, \dots, d_{min}}_K, d^*, \underbrace{d_{max}, \dots, d_{max}}_{N-K-1}).$$

Para estudiar la dependencia de N , se consideran las siguientes funciones:

- Si la solución es de la forma $\bar{d}^N = (d_{min}, \dots, d_{min}, d_{max}, \dots, d_{max})$ con K dosis mínimas y $N - K$ dosis máximas.

$$\phi(N) = (N - K)d_{max} + Kd_{min} = N \frac{\beta_T d_{min} d_{max}}{\alpha_T + \beta_T(d_{min} + d_{max})} + \frac{\gamma_T}{\alpha_T + \beta_T(d_{min} + d_{max})}.$$

$$\phi'(N) = \frac{\beta_T d_{min} d_{max}}{\alpha_T + \beta_T(d_{min} + d_{max})} \geq 0 \implies \phi(N) \text{ es creciente en } [0, +\infty).$$

Por lo tanto, $\phi(N)$ alcanza el mínimo para el menor valor posible de N , es decir, para

$$N = \lceil \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{max})} \rceil$$

donde $\lceil \cdot \rceil$ denota la parte entera por arriba.

- Si la solución es de la forma $\bar{d}^N = (d_{min}, \dots, d_{min}, d^*, d_{max}, \dots, d_{max})$ con K dosis mínimas y $N - K - 1$ dosis máximas. Se consideran los problemas

$$(P_N) \begin{cases} \text{Minimizar } \sum_{i=1}^N d_i \\ \text{sujeto a } d \in \mathbb{R}^N \text{ tal que} \\ \alpha_T \sum_{i=1}^N d_i + \beta_T \sum_{i=1}^N d_i^2 \geq \gamma_T, \\ d_{min} \leq d_i \leq d_{max}, i = 1, \dots, N, \end{cases}$$

$$(P_{N+1}) \begin{cases} \text{Minimizar } \sum_{i=1}^{N+1} d_i \\ \text{sujeto a } d \in \mathbb{R}^{N+1} \text{ tal que} \\ \alpha_T \sum_{i=1}^{N+1} d_i + \beta_T \sum_{i=1}^{N+1} d_i^2 \geq \gamma_T, \\ d_{min} \leq d_i \leq d_{max}, i = 1, \dots, N+1. \end{cases}$$

Queremos ver que si $(\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_N)$ es una solución de (P_N) , entonces

$$\sum_{i=1}^N \bar{d}_i \leq \sum_{i=1}^{N+1} \tilde{d}_i, \quad (4.2)$$

siendo $(\tilde{d}_1, \dots, \tilde{d}_{N+1})$ una solución de (P_{N+1}) . Por el teorema 4.1.2 se tiene que

$$\alpha_T(\tilde{d}_1 + \dots + \tilde{d}_N + \tilde{d}_{N+1}) + \beta_T(\tilde{d}_1^2 + \dots + \tilde{d}_N^2 + \tilde{d}_{N+1}^2) = \gamma_T.$$

Supongamos $2d_{min} \leq d_{max}$, lo cual no parece muy restrictivo en la práctica. Si las dos últimas componentes de $(\tilde{d}_1, \dots, \tilde{d}_{N+1})$ son dosis mínimas, esto es, $\tilde{d}_N = \tilde{d}_{N+1} = d_{min}$, se toma $d_1 = \tilde{d}_1, \dots, d_{N-1} = \tilde{d}_{N-1}, d_N = \tilde{d}_N + \tilde{d}_{N+1} = 2d_{min}$ y como

$$\alpha_T(\tilde{d}_1 + \dots + (\tilde{d}_N + \tilde{d}_{N+1})) + \beta_T(\tilde{d}_1^2 + \dots + (\tilde{d}_N + \tilde{d}_{N+1})^2) = \gamma_T + 2\beta_T\tilde{d}_N\tilde{d}_{N+1} \geq \gamma_T$$

es un punto admisible de (P_N) . Por ello, se verifica (4.2). Entonces, el punto $(\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_N)$ minimiza el término $\sum_{i=1}^N d_i$ y, por lo tanto, la solución en este caso es

$$\bar{d}^N = (\underbrace{d_{min}, \dots, d_{min}}_K, d^*, \underbrace{d_{max}, \dots, d_{max}}_{N-K-1})$$

con el menor N posible del intervalo.

De nuevo, la solución de (P_2) será la que minimice el valor de la función objetivo.

Ejemplo 4.1.5. Tomaremos $\frac{\alpha_T}{\beta_T} = 10, \frac{\alpha_0}{\beta_0} = 2, d_{min} = 1, d_{max} = 6$.

- Si $\delta = 1$, entonces $\omega = 8\beta_T > 0$. En este caso, tomamos $\frac{\gamma_T}{\alpha_T} = 30$, y el problema a resolver es:

$$(P_2) \left\{ \begin{array}{l} \text{Minimizar } 2 \sum_{i=1}^N d_i + \sum_{i=1}^N d_i^2 \\ \text{sujeto a } N \in \mathbb{N}, d_i \in \mathbb{R}, \\ 10 \sum_{i=1}^N d_i + \sum_{i=1}^N d_i^2 \geq 300, \\ 1 \leq d_i \leq 6, i = 1, \dots, N. \end{array} \right.$$

Hay dos candidatos a solución para (P_2) :

- Para los valores de N grandes, es decir, para $N \geq 27.27$, la solución de (P_2^N) es la trivial mínima. Como nos interesa minimizar el funcional se toma el menor valor de N , en este caso es $N = 28$. El candidato a solución de (P_2) es (N, \bar{d}) con $N = 28$ y $\bar{d} = (\underbrace{1, \dots, 1}_{28})$ y obtenemos que

$$E_{OR}(N, \bar{d}) = 84.$$

- Para el resto de valores de N , es decir, para $N \in [3.125, 27.27) \cap \mathbb{N}$, como $\omega > 0$, el problema (P_2) es equivalente al problema de maximizar y la solución de (P_2^N) es $\bar{d} = (\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_1)$ con

$$\bar{d}_1 = \frac{-\alpha_T}{2\beta_T} + \sqrt{\left(\frac{\alpha_T}{2\beta_T}\right)^2 + \frac{\gamma_T}{N\beta_T}}$$

para el mayor valor posible de N , en este caso, $N = 27$. Esto es, $\bar{d}_1 = 1.0093$ y $E_{OR}(N, \bar{d}) = 82.0067$.

Por lo tanto, la solución de (P_2) es (\bar{N}, \bar{d}) con $\bar{N} = 27$ y $\bar{d} = (\underbrace{\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_1}_{27})$ con $\bar{d}_1 = 1.0093$, por ser la que minimiza el valor del funcional $E_{OR}(N, d)$.

- Si $\delta = 0.1$, entonces $\omega = -10\beta_T < 0$. En este caso, tomamos $\frac{\gamma_T}{\alpha_T} = 600$, y el problema a resolver es:

$$(P_2) \left\{ \begin{array}{l} \text{Minimizar } 20 \sum_{i=1}^N d_i + \sum_{i=1}^N d_i^2 \\ \text{sujeto a } N \in \mathbb{N}, d_i \in \mathbb{R}, \\ 10 \sum_{i=1}^N d_i + \sum_{i=1}^N d_i^2 \geq 6000, \\ 1 \leq d_i \leq 6, i = 1, \dots, N. \end{array} \right.$$

Hay dos candidatos a solución para (P_2) :

- Para los valores de N grandes, esto es, $N \geq 545.45$, la solución de (P_2^N) es la trivial mínima con el menor valor de N , esto es, (N, \bar{d}) con $N = 546$ y $\bar{d} = \underbrace{(1, \dots, 1)}_{546}$. En este caso, el valor

del funcional es $E_{OR}(N, \bar{d}) = 11466$.

- Para el resto de valores, esto es, $N \in [62.5, 545.45) \cap \mathbb{N}$, tenemos que la solución de (P_2^N) estará compuesta por N dosis de las cuales K son dosis mínimas. Si aparece una dosis intermedia d^* , el resto serán dosis máximas, es decir, $N - K - 1$, y si no aparece la dosis d^* , habrá $N - K$ dosis máximas.

En la siguiente tabla se resumen los resultados obtenidos para los valores del intervalo:

N	K	d^*	$E_{OR}(N, \bar{d})$
63	0	3.54 Gy	9755.33
64	1	2.87 Gy	9758.74
65	2	2.14 Gy	9761.38
66	3	1.32 Gy	9763.14
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
542	541	3.60 Gy	1145.96
543	542	2.94 Gy	11449.37
544	543	2.21 Gy	11452.08
545	544	1.40 Gy	11453.96

Tabla 4.1

Por lo tanto, la solución de (P_2) , que aparece en color rojo, es (\bar{N}, \bar{d}) con $\bar{N} = 63$ y $\bar{d} = \underbrace{(6, \dots, 6, d^*)}_{62}$ con $d^* = 3.54$, por ser la que minimiza el valor del funcional $E_{OR}(N, d)$.

De nuevo, en este ejemplo, se puede apreciar que si $\omega > 0$, la solución del problema (P_2) está formada por muchas dosis de cantidad mínima (hiperfraccionamiento). Si por el contrario, $\omega < 0$, la solución de (P_2) estará formada por pocas dosis de cantidad máxima (hipofraccionamiento).

Para finalizar este capítulo mencionaremos otra posible aplicación para el problema (\bar{P}_2^N) con N variable. Comenzaremos hablando de los tratamientos biológicamente equivalentes.

Dos tratamientos de radioterapia con dosis d_1, \dots, d_N y $\tilde{d}_1, \dots, \tilde{d}_{\tilde{N}}$ se dice que son biológicamente equivalentes para un cierto tumor con parámetros característicos α_T y β_T cuando se verifica que tienen el mismo efecto, esto es,

$$\alpha_T \sum_{i=1}^N d_i + \beta_T \sum_{i=1}^N d_i^2 = \alpha_T \sum_{i=1}^{\tilde{N}} \tilde{d}_i + \beta_T \sum_{i=1}^{\tilde{N}} \tilde{d}_i^2.$$

Una cuestión claramente interesante es determinar de entre todos los tratamientos equivalentes aquel que utiliza la mínima dosis total. En términos matemáticos se puede formular como el siguiente problema:

$$(\hat{P}) \left\{ \begin{array}{l} \text{Minimizar } \sum_{i=1}^N d_i \\ \text{sujeto a } N \in \mathbb{N}, \\ d \in \mathbb{R}^N \text{ tales que} \\ \alpha_T \sum_{i=1}^N d_i + \beta_T \sum_{i=1}^N d_i^2 = \sigma, \\ d_{\min} \leq d_i \leq d_{\max}, i = 1, \dots, N. \end{array} \right.$$

La solución de este problema se puede obtener con las técnicas ya estudiadas y se obtiene que la solución es un tratamiento de tipo hipofraccionado, esto es, formado por “pocas dosis altas”.

Capítulo 5

El modelo logístico para gliomas: optimizando tratamientos

Los gliomas representan un grupo de tumores malignos que se originan en el cerebro o en la médula espinal. Se caracterizan por un patrón infiltrativo de crecimiento y/o una tendencia a difundirse localmente dentro del sistema nervioso central.

Los gliomas se clasifican en una escala del I al IV, asignada por la OMS, que refleja el crecimiento del tumor y su agresividad (siendo el I el menos agresivo y el IV el más agresivo). En este capítulo trataremos los gliomas de grado II o gliomas de bajo grado.

Este tipo de tumor es, por lo general, incurable y al cabo de cierto tiempo suele cambiar de grado y derivar a un fatal desenlace. Por esta razón, el objetivo de este capítulo es diseñar un tratamiento de radioterapia que alargue lo máximo posible la vida del paciente.

Para simular el crecimiento del tumor se va a utilizar el modelo logístico que es el que se muestra a continuación:

$$U'(t) = \rho(1 - U(t))U(t), \quad (5.1)$$

donde $U(t)$ es el tamaño relativo del tumor en el instante t y ρ que es la tasa de crecimiento de las células tumorales. Estamos considerando 1 como el tamaño máximo que puede tomar el tumor y, por ello, los valores de $U(t)$ se refieren a un porcentaje con respecto a ese tamaño máximo. Se denotará por U_* al tamaño crítico del tumor. Este valor está asociado a un agravamiento de la enfermedad (cambio a un tumor de mayor grado) pudiendo llegar incluso a causar la muerte.

Se ha escogido este modelo por ser uno de los que se utiliza actualmente para la investigación en campos como el de la medicina o la biología, a pesar de que su descubrimiento se remonta al año 1837.

Al utilizar este modelo entran en juego variables que en los capítulos anteriores no se estaban teniendo en cuenta. Por ejemplo, los instantes en que se aplican las dosis de radiación y el crecimiento del tumor que se produce entre una dosis y la siguiente. Además, las dosis que se van a aplicar serán todas de igual cantidad y el número de ellas, N , es fijo.

En este capítulo se seguirá considerando el modelo lineal-cuadrático para determinar el porcentaje de células tumorales que sobreviven a una dosis de radiación d [2].

El tiempo $t_0 = 0$ denota el instante inicial de medición del tumor. Si $0 \leq t_1 < \dots < t_N$ son los instantes de tiempo en los que se aplican las dosis de radiación y $\{S_k\}_{k=1}^N$ son los porcentajes de supervivencia celular tras haber aplicado las dosis, las ecuaciones que describen la evolución del tamaño del tumor vienen dadas por los siguientes problemas de Cauchy:

$$\begin{cases} U'(t) = \rho(1 - U(t))U(t), & t \in [t_0, t_1) \\ U(t_0) = U_0 \end{cases} \quad (5.2)$$

$$\begin{cases} U'(t) = \rho(1 - U(t))U(t), & t \in [t_k, t_{k+1}) \\ U(t_k) = S_k U(t_k^-) \end{cases} \quad (5.3)$$

para $k \in \{1, \dots, N\}$. Denotaremos $U_k = U(t_k)$ donde U_k representa el tamaño del tumor en el instante t_k tras haber recibido la dosis.

Por último, t_{N+1} es un momento posterior a la última radiación del tratamiento que se puede corresponder, por ejemplo, con el momento en el que el tamaño del tumor alcanza el valor U_* .

La solución de la ecuación (5.1) es

$$U(t) = \frac{e^{\rho t}}{C + e^{\rho t}} \quad (5.4)$$

con $C \in \mathbb{R}$.

Comencemos con el intervalo $[t_0, t_1]$. Como se conoce el tamaño del tumor en el instante t_0 , esto es, U_0 , se calcula el valor de la constante C :

$$U_0 = \frac{1}{C + 1} \implies C = \frac{1 - U_0}{U_0}.$$

Y por tanto, en $[t_0, t_1]$ se tiene

$$U(t) = \frac{U_0 e^{\rho t}}{1 + U_0(e^{\rho t} - 1)}.$$

Si denotamos por $U(t_1^-)$ el tamaño del tumor justo antes de aplicar la primera radiación, entonces el tamaño del tumor tras aplicar la radiación en el instante t_1 viene dado por la siguiente expresión

$$U_1 = S_1 U(t_1^-) \implies U_1 = \frac{S_1 U_0 e^{\rho t_1}}{1 + U_0(e^{\rho t_1} - 1)}.$$

Análogamente, se razona para cada intervalo $[t_k, t_{k+1}]$, obteniendo la siguiente fórmula de recursión

$$U_{k+1} = \frac{S_{k+1} U_k e^{\rho(t_{k+1} - t_k)}}{1 + U_k(e^{\rho(t_{k+1} - t_k)} - 1)}. \quad (5.5)$$

A continuación se va a considerar el caso en el que las dosis se aplican en intervalos de tiempo equiespaciados y el porcentaje de supervivencia a la radiación es el mismo para todas las dosis.

Proposición 5.0.1. Si consideramos $S_k = S_r$, para $k \in \{1, \dots, N\}$, $\Delta = t_{k+1} - t_k$ para todo $k \in \{1, \dots, N-1\}$ y denotamos $\alpha = e^{\rho \Delta}$, entonces

$$U_{k+1} \stackrel{(1)}{=} \frac{U_1 (\alpha S_r)^k}{1 + U_1 (\alpha - 1) \sum_{i=0}^{k-1} (\alpha S_r)^i} \stackrel{(2)}{=} \frac{U_1 (\alpha S_r)^k}{1 + U_1 (\alpha - 1) \left[\frac{(\alpha S_r)^k - 1}{\alpha S_r - 1} \right]} \quad (5.6)$$

para $k \in \{1, \dots, N-1\}$.

Demostración. La igualdad (1) se prueba por inducción:

- Si $k = 1$: Usando las hipótesis del enunciado y (5.5) tenemos que

$$U_2 = \frac{U_1 \alpha S_r}{1 + U_1 (\alpha - 1)}.$$

- Se supone cierto para k , entonces la hipótesis de inducción es

$$U_k = \frac{U_1 (\alpha S_r)^{k-1}}{1 + U_1 (\alpha - 1) \sum_{i=0}^{k-2} (\alpha S_r)^i}. \quad (5.7)$$

- Se prueba para $k + 1$. Por (5.5) y aplicando la hipótesis de inducción se tiene que

$$\begin{aligned} U_{k+1} &= \frac{S_{k+1}\alpha U_k}{1 + U_k(e^{\rho\Delta} - 1)} = \frac{S_r\alpha U_k}{1 + U_k(\alpha - 1)} = \\ &= \frac{U_1(\alpha S_r)^k}{1 + U_1(\alpha - 1) \left[(\alpha S_r)^{k-1} + \sum_{i=0}^{k-2} (\alpha S_r)^i \right]} = \frac{U_1(\alpha S_r)^k}{1 + U_1(\alpha - 1) \sum_{i=0}^{k-1} (\alpha S_r)^i}. \end{aligned}$$

Para probar la igualdad (2) basta ver que $\sum_{i=0}^{k-1} (\alpha S_r)^i = \frac{(\alpha S_r)^k - 1}{\alpha S_r - 1}$ que es una suma de k términos de una progresión geométrica de razón αS_r . \square

Entonces, el tamaño del tumor tras haber recibido la última radiación viene dado por la siguiente expresión

$$U_N = \frac{U_1(\alpha S_r)^{N-1}}{1 + U_1(\alpha - 1) \left[\frac{(\alpha S_r)^{N-1} - 1}{\alpha S_r - 1} \right]}$$

siendo $U_1 = \frac{S_1 U_0 e^{\rho t_1}}{1 + U_0(e^{\rho t_1} - 1)}$ el tamaño del tumor tras aplicar la primera sesión de radioterapia y U_0 el tamaño inicial del tumor.

5.1. Maximizando el tiempo de transformación del tumor

Al principio del capítulo se comentó que los gliomas son tumores cerebrales generalmente incurables, por lo tanto, nuestra meta es alargar lo máximo posible el tiempo de vida del paciente antes de que el tamaño del tumor alcance el valor U_* .

Inicialmente se va a considerar que las dosis se van a aplicar de manera equiespaciada y, en función de ese espaciamiento, Δ , se va a calcular el tiempo que transcurre hasta que el tumor alcanza la cota U_* . Si denotamos por T_* a ese tiempo de transformación, considerando la ecuación (5.5) para $k = N$, $t_{N+1} = T_*$, $U_* = U_{N+1}$ y usando que $S_{N+1} = 1$ porque t_{N+1} no es un instante en que se aplique radiación, se tiene

$$U_* = \frac{U_N e^{\rho(T_* - t_N)}}{1 + U_N (e^{\rho(T_* - t_N)} - 1)}.$$

Tomando $x = U_N e^{\rho(T_* - t_N)}$ la igualdad anterior es equivalente a las siguientes:

$$x = \frac{U_*(1 - U_N)}{(1 - U_*)} \iff e^{\rho(T_* - t_N)} = \frac{U_*(1 - U_N)}{U_N(1 - U_*)} \iff T_* = t_N + \frac{1}{\rho} \log \left(\frac{U_*(1 - U_N)}{U_N(1 - U_*)} \right).$$

Se define

$$U_k(\Delta) = \frac{U_1(S_r e^{\rho\Delta})^{k-1}}{1 + U_1(e^{\rho\Delta} - 1) \left(\frac{(S_r e^{\rho\Delta})^{k-1} - 1}{S_r e^{\rho\Delta} - 1} \right)}.$$

La siguiente función determina el tiempo de transformación del tumor en U_* en función del espaciamiento entre dosis.

$$T_*(\Delta) = t_1 + (N - 1)\Delta + \frac{1}{\rho} \log \left(\frac{U_*(1 - U_N(\Delta))}{(1 - U_*)U_N(\Delta)} \right), \quad (5.8)$$

siempre que se verifique $U_N(\Delta) \leq S_r U_*$; t_1 , el tiempo que transcurre desde que se realiza la primera medición del tamaño del tumor hasta que se aplica la primera sesión del tratamiento. El término $(N - 1)\Delta$ hace referencia al tiempo de tratamiento de radioterapia formado por N sesiones, antes de superar el tamaño crítico, y $\frac{1}{\rho} \log \left(\frac{U_*(1 - U_N(\Delta))}{(1 - U_*)U_N(\Delta)} \right)$ se corresponde con el tiempo de crecimiento del

tumor tras haber aplicado la N -ésima dosis.

Ahora nuestro objetivo va a ser determinar el valor del espaciamiento óptimo, $\bar{\Delta}$, con el que se maximice $T_*(\Delta)$ sin que el tamaño del tumor $U(t)$ supere el valor U_* .

Como ya se indicó antes, se va a considerar que los intervalos $[t_k, t_{k+1}]$, $\forall k \in \{1, \dots, N-1\}$ poseen la misma longitud. Sin embargo, a diferencia de [4], en este capítulo se plantea el hecho de que $[0, t_1]$ pueda tener diferente longitud. Este intervalo se corresponde con el tiempo que transcurre entre la medición inicial del tumor y la aplicación de la primera dosis de radiación.

Proposición 5.1.1. La función $T_*(\Delta)$ es estrictamente creciente siempre que $U_N(\Delta) \leq S_r U_*$.

Demostración.

$$\frac{d(T_*(\Delta))}{d\Delta} = (N-1) + \frac{1}{\rho} \frac{d}{d\Delta} \left[\log \left(\frac{U_*(1-U_N)}{U_N(1-U_*)} \right) \right] = (N-1) + \frac{1}{\rho} \frac{U_N(1-U_*)}{U_*(1-U_N)} \frac{d}{d\Delta} \left[\frac{U_*(1-U_N)}{U_N(1-U_*)} \right].$$

Y como

$$\frac{d}{d\Delta} \left[\frac{U_*(1-U_N)}{U_N(1-U_*)} \right] = \frac{-U_*}{U_N^2(1-U_*)} \frac{d}{d\Delta} [U_N],$$

entonces, se tiene que

$$\frac{d(T_*(\Delta))}{d\Delta} = (N-1) - \frac{1}{\rho} \frac{1}{U_N(1-U_N)} \frac{d}{d\Delta} [U_N].$$

Ahora solo falta calcular $\frac{d}{d\Delta} [U_N]$. Usando (5.7):

$$\frac{d}{d\Delta} [U_N] = \frac{\frac{d}{d\Delta} [U_1(e^{\rho\Delta} S_r)^{N-1}] D - U_1(e^{\rho\Delta} S_r)^{N-1} \frac{d}{d\Delta} [D]}{D^2}$$

donde $D = 1 + U_1(e^{\rho\Delta} - 1) \left(\frac{(e^{\rho\Delta} S_r)^{N-1} - 1}{e^{\rho\Delta} S_r - 1} \right)$.

Debido a que los siguientes cálculos son extensos, por comodidad denotaremos $\alpha = e^{\rho\Delta}$ y $x = \alpha S_r$. Por lo que $\frac{d}{d\Delta} [x] = \rho x$.

Tenemos que:

- $\frac{d}{d\Delta} [U_1 x^{N-1}] = U_1 x^{N-1} (N-1) \rho$.
- $\frac{d}{d\Delta} [D] = U_1 \rho \left[\alpha \left(\frac{x^{N-1} - 1}{x - 1} \right) + (\alpha - 1) \frac{[(N-1)x^{N-1}(x-1) - x(x^{N-1} - 1)]}{(x-1)^2} \right]$.

Entonces,

$$\begin{aligned} \frac{d}{d\Delta} [U_N] &= \\ &= \frac{U_1 x^{N-1} \rho \left[(N-1)D - U_1 \left[\alpha \left(\frac{x^{N-1} - 1}{x - 1} \right) + (\alpha - 1) \frac{[(N-1)x^{N-1}(x-1) - x(x^{N-1} - 1)]}{(x-1)^2} \right] \right]}{D^2}. \end{aligned}$$

Para probar $\frac{d(T_*(\Delta))}{d\Delta} > 0$, basta con ver que $\frac{d}{d\Delta} [U_N] < (N-1)\rho U_N(1-U_N)$. Esto es:

$$\begin{aligned} &\frac{U_1 x^{N-1} \rho \left[(N-1)D - U_1 \left(\alpha \left(\frac{x^{N-1} - 1}{x - 1} \right) + (\alpha - 1) \frac{[(N-1)x^{N-1}(x-1) - x(x^{N-1} - 1)]}{(x-1)^2} \right) \right]}{D^2} < \\ &< (N-1)\rho \frac{U_1 x^{N-1}}{D} \left(1 - \frac{U_1 x^{N-1}}{D} \right). \end{aligned}$$

Dividiendo por $U_1 x^{N-1} \rho$, se tiene que

$$(N-1)D - U_1 \left[\alpha \left(\frac{x^{N-1} - 1}{x-1} \right) + (\alpha-1) \frac{[(N-1)x^{N-1}(x-1) - x(x^{N-1}-1)]}{(x-1)^2} \right] < \\ < (N-1)D - (N-1)U_1 x^{N-1}.$$

La desigualdad anterior es equivalente a cada una de las siguientes:

$$-U_1 \left[\alpha \left(\frac{x^{N-1} - 1}{x-1} \right) + (\alpha-1) \frac{[(N-1)x^{N-1}(x-1) - x(x^{N-1}-1)]}{(x-1)^2} \right] < -(N-1)U_1 x^{N-1}.$$

$$\alpha \left(\frac{x^{N-1} - 1}{x-1} \right) + (\alpha-1) \frac{[(N-1)x^{N-1}(x-1) - x(x^{N-1}-1)]}{(x-1)^2} > (N-1)x^{N-1}.$$

$$\alpha(x^{N-1} - 1)(x-1) + (\alpha-1) [(N-1)x^{N-1}(x-1) - x(x^{N-1}-1)] > (N-1)x^{N-1}(x-1)^2.$$

$$\alpha(x^{N-1} - 1)(x-1) - (\alpha-1)x(x^{N-1}-1) > (N-1)x^{N-1}(x-1)(x-\alpha).$$

$$(x^{N-1} - 1)[\alpha(x-1) - x(\alpha-1)] > (N-1)x^{N-1}(x-1)(x-\alpha).$$

Como $x = \alpha S_r$, $\alpha > 0$ y $S_r < 1 \implies x - \alpha < 0$ y la desigualdad anterior es equivalente a

$$x^{N-1} - 1 < (N-1)x^{N-1}(x-1).$$

Dividiendo por x^{N-1} ,

$$1 - \frac{1}{x^{N-1}} < (N-1)x - (N-1).$$

Luego basta con ver que la función

$$g(y) = (N-1)y + \frac{1}{y^{N-1}} - N$$

es estrictamente positiva $\forall y > 0$ con $y \neq 1$. Basta ver que:

- $\lim_{y \rightarrow 0^+} g(y) = +\infty$.
- $g(1) = 0$.
- $\lim_{y \rightarrow +\infty} g(y) = +\infty$.
- $g'(y) = (N-1) - \frac{N-1}{y^N} = (N-1) \left(1 - \frac{1}{y^N} \right)$.
- $g'(y) > 0 \iff 1 - \frac{1}{y^N} > 0 \iff y^N > 1 \iff y > 1$.
- $g'(y) < 0 \iff 1 - \frac{1}{y^N} < 0 \iff y^N < 1 \iff y \in (0, 1)$.

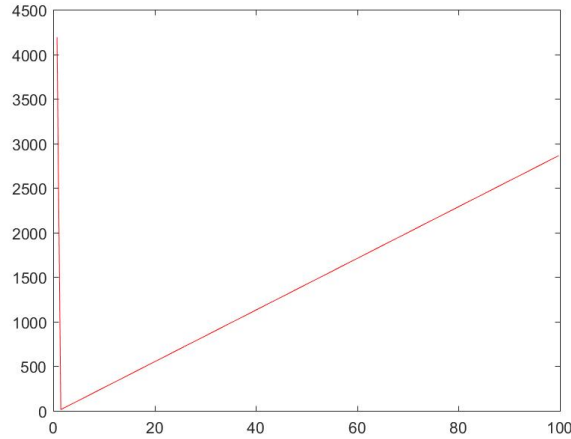


Figura 5.1: Representación de la función $g(y)$.

Por lo tanto, $g(y) > 0 \forall y > 0, y \neq 1$. □

Por lo tanto, $T_*(\Delta)$ es estrictamente creciente siempre que $U_N(\bar{\Delta}) = S_r U^*$ y alcanza su máximo valor cuando $U_N(\bar{\Delta}) = S_r U^*$.

Entonces,

$$T_*(\bar{\Delta}) = t_1 + (N-1)\bar{\Delta} + \frac{1}{\rho} \log \left(\frac{1 - S_r U^*}{(1 - U^*) S_r} \right).$$

Se ha probado que $T_*(\Delta)$ aumenta a medida que Δ aumenta siempre que el tamaño del tumor no alcance el valor de U_* antes de aplicar la última dosis, esto es, $\frac{U_N(\bar{\Delta})}{S_r} \leq U_*$.

Veamos ahora cuál es el espaciamiento de tiempos óptimo, esto ocurre cuando $U_N(\bar{\Delta}) = U_* S_r$.

$$U_N(\bar{\Delta}) = U_* S_r \iff \frac{U_1 (\alpha S_r)^{N-1}}{S_r \left[1 + U_1 (\alpha - 1) \left(\frac{(\alpha S_r)^{N-1} - 1}{\alpha S_r - 1} \right) \right]} = U_*.$$

Se considera $x = \alpha S_r$. La igualdad anterior es equivalente a cada una de las siguientes:

$$\begin{aligned} \frac{U_1 x^{N-1}}{U_* S_r} &= 1 + U_1 (\alpha - 1) \left(\frac{x^{N-1} - 1}{x - 1} \right), \\ \frac{U_1}{U_* S_r} (x^N - x^{N-1}) - (x - 1) &= U_1 \left(\frac{x}{S_r} - 1 \right) (x^{N-1} - 1), \\ \frac{U_1}{U_* S_r} (x^N - x^{N-1}) - (x - 1) &= \frac{U_1}{S_r} (x^N - x) + U_1 (1 - x^{N-1}), \\ \left(\frac{U_1}{U_* S_r} - \frac{U_1}{S_r} \right) x^N + \left(U_1 - \frac{U_1}{U_* S_r} \right) x^{N-1} + \left(\frac{U_1}{S_r} - 1 \right) x + (1 - U_1) &= 0, \\ \frac{U_1}{S_r} \left(\frac{1}{U_*} - 1 \right) x^N + U_1 \left(1 - \frac{1}{U_* S_r} \right) x^{N-1} + \left(\frac{U_1}{S_r} - 1 \right) x + (1 - U_1) &= 0. \end{aligned} \quad (5.9)$$

Proposición 5.1.2. Si $0 < U_1 < U_* < S_r < 1$ y $\frac{U_1}{S_r} \leq U_*$, el polinomio

$$P_N(x) = \frac{U_1}{S_r} \left(\frac{1}{U_*} - 1 \right) x^N + U_1 \left(1 - \frac{1}{U_* S_r} \right) x^{N-1} + \left(\frac{U_1}{S_r} - 1 \right) x + (1 - U_1)$$

posee una única raíz real para $x > 1$.

Demostración. Sabemos que:

- $P_N(0) = 1 - U_1 > 0$.
- $P_N(1) = 0$.
- $\lim_{x \rightarrow +\infty} P'_N(x) = \lim_{x \rightarrow +\infty} N \frac{U_1}{S_r} \left(\frac{1}{U_*} - 1 \right) x^{N-1} + (N-1) U_1 \left(1 - \frac{1}{S_r U_*} \right) x^{N-2} + \left(\frac{U_1}{S_r} - 1 \right) = +\infty$
ya que $N \frac{U_1}{S_r} \left(\frac{1}{U_*} - 1 \right) > 0$.
- Por otra parte veamos que

$$P'_N(1) = U_1 \left(N - 1 - \frac{N-1}{S_r} + \frac{1}{S_r U_*} \right) - 1 < 0.$$

Basta tener en cuenta la equivalencia

$$P'_N(1) < 0 \iff (N-1) \left(1 - \frac{1}{S_r}\right) + \frac{1}{S_r U_*} < \frac{1}{U_1},$$

y que como $S_r < 1$ y $\frac{U_1}{S_r} \leq U_*$, entonces

$$(N-1) \underbrace{\left(1 - \frac{1}{S_r}\right)}_{<0} + \underbrace{\frac{1}{S_r U_*} - \frac{1}{U_1}}_{\leq 0} < 0.$$

■ Como

$$P''_N(x) = x^{N-3} \left[N(N-1) \frac{U_1}{S_r} \left(\frac{1}{U_*} - 1 \right) x + (N-1)(N-2) U_1 \left(1 - \frac{1}{S_r U_*} \right) \right],$$

$$P_k(x) \text{ posee un punto de inflexión en } \bar{x} = \frac{(N-2)}{N} \frac{(1 - U_* S_r)}{(1 - U_*)}.$$

■ Para N suficientemente grande, se tiene que $\bar{x} > 1$.

Entonces, se puede concluir que $P_N(x)$ posee una única raíz para $x > 1$. □

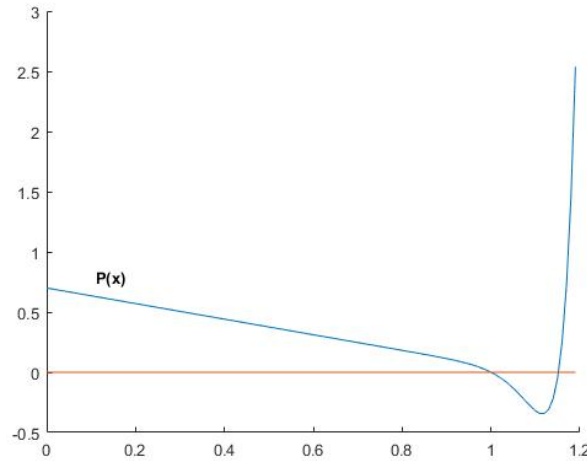


Figura 5.2: Polinomio (5.9) con $U_0 = 0.3, U_* = 0.5, S_r = 0.85, N = 30$.

Calculamos ahora el espaciamiento máximo posible, esto es, cuando se verifica $U_N(\bar{\Delta}) = U_* S_r$. Esto ocurre si y sólo si $P_N(x) = 0$ con $x = S_r e^{\rho \bar{\Delta}}$. Vamos a estimar el valor de dicha raíz.

Para $N \gg 1$ se tiene que:

$$\frac{U_1}{S_r} \left(\frac{1}{U_*} - 1 \right) x^N + U_1 \left(1 - \frac{1}{U_* S_r} \right) x^{N-1} \approx 0 \implies x^{N-1} \left[\frac{U_1}{S_r} \left(\frac{1}{U_*} - 1 \right) x + U_1 \left(1 - \frac{1}{U_* S_r} \right) \right] \approx 0.$$

Como $x^{N-1} > 0$,

$$\begin{aligned} \frac{U_1}{S_r} \left(\frac{1}{U_*} - 1 \right) x + U_1 \left(1 - \frac{1}{U_* S_r} \right) &\approx 0 \implies \frac{U_1}{S_r} \left(\frac{1}{U_*} - 1 \right) x \approx U_1 \left(\frac{1}{U_* S_r} - 1 \right) \implies \\ \implies x &\approx \frac{S_r \left(\frac{1}{U_* S_r} - 1 \right)}{\left(\frac{1}{U_*} - 1 \right)} \implies x \approx \frac{1 - U_* S_r}{1 - U_*} \iff S_r e^{\rho \bar{\Delta}} \approx \frac{1 - U_* S_r}{1 - U_*}. \end{aligned} \quad (5.10)$$

Luego,

$$\bar{\Delta} \approx \frac{1}{\rho} \log \left(\frac{1 - U_* S_r}{S_r(1 - U_*)} \right). \quad (5.11)$$

$$T_*(\bar{\Delta}) \approx t_1 + N\bar{\Delta}.$$

Para maximizar el valor de $T_*(\bar{\Delta})$ hay que maximizar el de t_1 . El valor más grande que puede tomar t_1 es el tiempo en el que se verifica que $U_1 \approx U_*$. Luego,

$$U_1 = U_* \iff \frac{U_0 e^{\rho \hat{t}_1}}{1 + U_0(e^{\rho \hat{t}_1} - 1)} = U_* \iff U_0 e^{\rho \hat{t}_1} = U_* \left(1 + U_0(e^{\rho \hat{t}_1} - 1) \right) \iff$$

$$\iff U_0 e^{\rho \hat{t}_1} (1 - U_*) = U_* (1 - U_0) \iff e^{\rho \hat{t}_1} = \frac{U_* (1 - U_0)}{U_0 (1 - U_*)}.$$

Entonces,

$$\hat{t}_1 = \frac{1}{\rho} \log \left(\frac{U_* (1 - U_0)}{U_0 (1 - U_*)} \right). \quad (5.12)$$

Luego se considerará $t_1 \approx \hat{t}_1$ para garantizar que el tamaño del tumor U_1 no alcanza el valor U_* . Así que,

$$T_*(\bar{\Delta}) \approx \frac{1}{\rho} \log \left(\frac{U_* (1 - U_0)}{U_0 (1 - U_*)} \right) + \frac{N}{\rho} \log \left(\frac{1 - U_* S_r}{S_r(1 - U_*)} \right). \quad (5.13)$$

Como se puede apreciar, las expresiones calculadas dependen explícitamente de los datos $(\rho, U_*, U_0$ y $S_r)$.

Veamos un ejemplo: se dan $N = 30$ dosis iguales, con un porcentaje de supervivencia $S_r = 0.85$, a un tumor con tamaño inicial $U_0 = 0.3$ con una tasa de proliferación $\rho = 0.005$ y un estado crítico dado por $U_* = 0.5$.

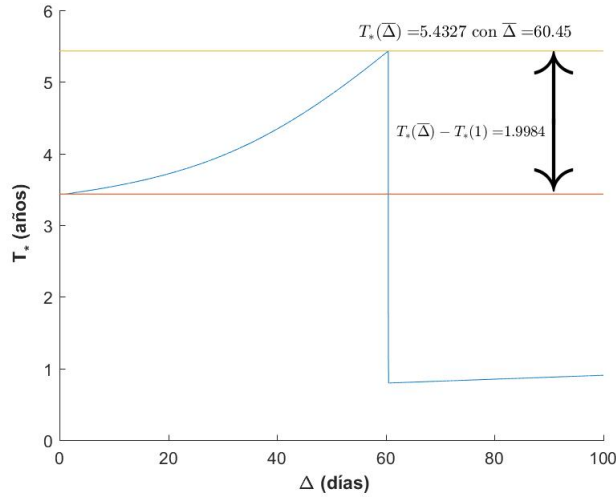


Figura 5.3: Valores de T_* en función de Δ para $N = 30, U_0 = 0.3, U_* = 0.5, \rho = 0.005, S_r = 0.85$ y $t_1 = 169.4$.

En la figura 5.3 se muestra el tiempo de transformación del tumor al estado crítico U_* para los espaciamientos comprendidos entre 1 y 100. Se puede apreciar que hay un único máximo y aparece cuando Δ alcanza aproximadamente los 60 días. Para espaciamientos menores a medida que el valor de Δ aumenta, el de T_* aumenta. Sin embargo, si Δ supera ampliamente los 60 días, el tiempo entre las dosis es tan grande que permite que el tamaño del tumor supere el valor de U_* antes de finalizar el tratamiento. Las rectas que aparecen en la gráfica hacen referencia al valor de $T_*(\bar{\Delta})$ (en color naranja) y $T_*(1)$ (en color rojo). Al considerar el espaciamiento de tiempos $\bar{\Delta}$ el paciente gana aproximadamente 729.42 días de vida en comparación con el espaciamiento unidad (por ser el espaciamiento que se escoge habitualmente según [4]).

Las gráficas que aparecen a continuación muestran la evolución del tamaño del tumor considerando tres ejemplos de tratamientos de radioterapia en los casos más relevantes: el primero con $\Delta = 55$, el segundo con $\bar{\Delta} = 60.45$ (espaciamiento óptimo) y el otro con $\Delta = 80$. Se puede apreciar que en los dos primeros casos se aplican todas las dosis del tratamiento. Sin embargo, en 5.4a el resultado obtenido para el tiempo de transformación es peor ya que el espaciamiento considerado no es el óptimo. En el tercer caso, como el valor de Δ supera ampliamente los 60 días, el tamaño del tumor alcanza el valor U_* antes de aplicar la segunda dosis, lo que imposibilita que se finalice el tratamiento. En estas gráficas se está representando el tamaño del tumor en los diferentes instantes, antes de aplicar la dosis (V en color negro) y después (U en color rojo).

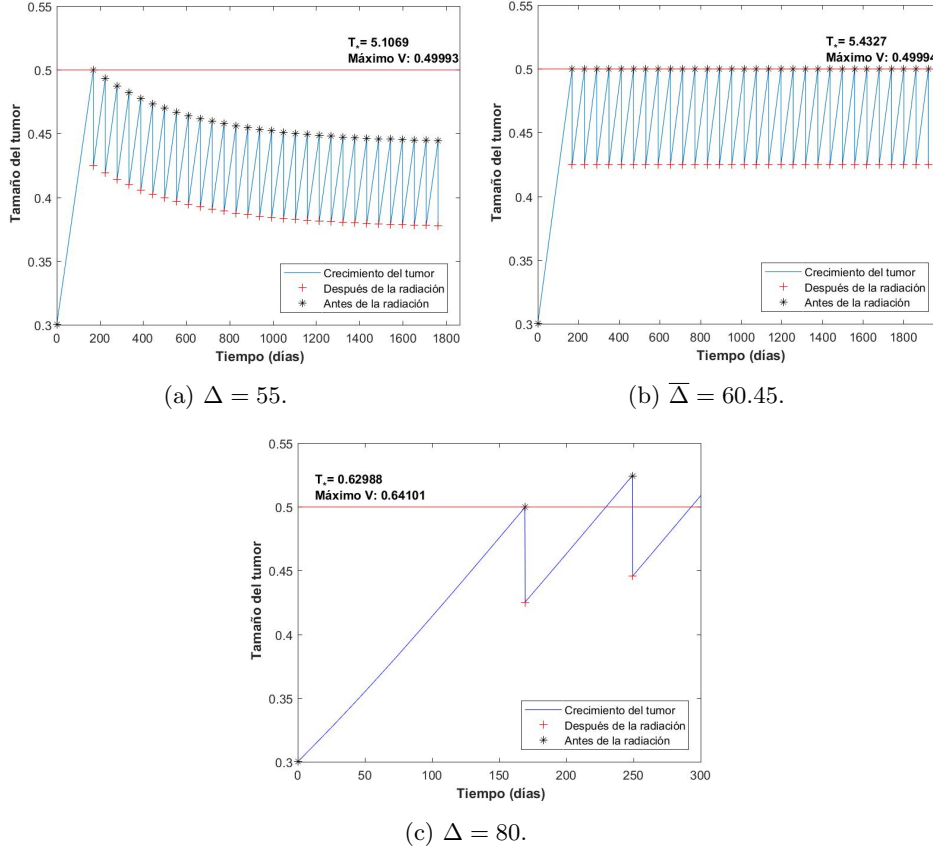


Figura 5.4: $N = 30, U_0 = 0.3, U_* = 0.5, \rho = 0.005, S_r = 0.85, t_1 = 169.4$.

Para este ejemplo, usando (5.10) se obtiene que $x \approx 1.15$ que coincide con el valor de la segunda raíz representada en la figura 5.2. Por (5.11), (5.12) y (5.13) se obtienen las estimaciones $\bar{\Delta} \approx 60.45$ días, $\hat{t}_1 \approx 169.46$ días y $T_*(\bar{\Delta}) \approx 1982.94$ días (5 años, 157.94 días). Notemos que $\bar{\Delta} \approx 60.45$ coincide con lo que muestra la figura (5.3).

Para valorar la calidad de las estimaciones que se obtienen con las fórmulas (5.11), (5.12) y (5.13) se plantea el siguiente problema de optimización:

$$(P) \begin{cases} \text{Maximizar} & T_* \\ \text{sujeto a} & (t_1, \Delta, T_*) \in \mathbb{R}^3 \text{ tales que} \\ & 0 \leq t_1, \\ & 0 \leq \Delta, \\ & \frac{U(k\Delta)}{S_r} \leq U_*, \quad k \in \{1, \dots, N\}, \\ & U(T_*) \leq U_*, \\ & t_1 + (N-1)\Delta - T_* \leq 0. \end{cases} \quad (5.14)$$

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos con el problema anterior. Los resultados surgen de realizar modificaciones en los datos del ejemplo dado anteriormente (las cinco primeras columnas de la tabla). Las tres últimas columnas se corresponden con los resultados numéricos obtenidos (el instante para la aplicación de la primera dosis, el espaciamento óptimo entre dosis y el correspondiente tiempo de transformación):

N	U_0	U_*	S_r	ρ	\hat{t}_1	$\bar{\Delta}$	$T_*(\bar{\Delta})$
30	0.3	0.5	0.85	0.005	169.46 días	60.46 días	5 años, 158.15 días
20	0.3	0.5	0.85	0.005	169.46 días	60.46 días	3 años, 283.58 días
30	0.2	0.5	0.85	0.005	277.26 días	60.46 días	5 años, 265.94 días
30	0.3	0.6	0.85	0.005	250.55 días	73.09 días	6 años, 253.30 días
30	0.3	0.5	0.9	0.005	169.46 días	40.13 días	3 años, 278.48 días
30	0.3	0.5	0.85	0.004	211.83 días	75.57 días	6 años, 288.93 días

Tabla 5.1: Resultados obtenidos con (5.14).

Los datos que aparecen en color rojo son los que se han modificado respecto del caso inicial. Con esto lo que se pretende es ver cómo varía el valor de \hat{t}_1 , $\bar{\Delta}$ y $T_*(\bar{\Delta})$ al realizar estas variaciones:

- Comparando las dos primeras filas se puede apreciar que el hecho de reducir el número de dosis disminuye considerablemente el tiempo de transformación del tumor.
- Con las filas 1 y 3 vemos que si el tamaño inicial del tumor es menor, el valor de $T_*(\bar{\Delta})$ aumenta ligeramente.
- Con la fila 4 observamos que se consigue alargar considerablemente el tiempo de transformación si se aumenta el tamaño crítico U_* .
- Con la fila 5 vemos que el valor de $T_*(\bar{\Delta})$ disminuye bastante al aumentar el valor del porcentaje de supervivencia, esto es, que en cada dosis mueren menos células tumorales.
- Con la última fila se puede percibir que si se reduce la velocidad a la que se reproducen las células tumorales, aumenta notoriamente el valor de $T_*(\bar{\Delta})$.

Notemos que los resultados obtenidos para el caso inicial (primera línea de la tabla 5.1) son muy similares a los de las estimaciones (5.11), (5.12) y (5.13). Esto lo hemos observado en diferentes ejemplos, como los que se muestran en la tabla 5.2, para los que no ha habido apenas variación al emplear un método u otro (por ello sólo se muestra la tabla obtenida con (5.14)).

N	U_0	U_*	S_r	ρ	\hat{t}_1	$\bar{\Delta}$	$T_*(\bar{\Delta})$
20	0.3	0.6	0.85	0.005	250.55 días	73.09 días	4 años, 252.39 días
30	0.3	0.5	0.85	0.004	211.83 días	75.57 días	6 años, 288.93 días
40	0.2	0.5	0.9	0.005	277.26 días	40.13 días	5 años, 57.62 días

Tabla 5.2: Resultados numéricos obtenidos con (5.14).

Como no se observa casi variación entre los resultados obtenidos con ambos métodos se puede concluir que la calidad de las estimaciones es buena.

Ahora, igual que en el artículo [4], la estrategia que se sigue es considerar que el tiempo de espera antes de la primera dosis es igual al resto de los tiempos entre la aplicación de las dosis, esto es, $\hat{t}_1 = \bar{\Delta}$. Para ello adaptamos (5.14) al siguiente problema de dos variables y obtenemos los resultados numéricos que se van a recoger en la tabla 5.3.

$$(\tilde{P}) \begin{cases} \text{Maximizar} & T_* \\ \text{sujeto a} & (\Delta, T_*) \in \mathbb{R}^2 \text{ tales que} \\ & \frac{U(k\Delta)}{S_r} \leq U_*, \quad k \in \{1, \dots, N\}, \\ & U(T_*) \leq U_*, \\ & N\Delta \leq T_*. \end{cases} \quad (5.15)$$

N	U_0	U_*	S_r	ρ	\hat{t}_1	$\bar{\Delta}$	$T_*(\bar{\Delta})$
20	0.3	0.6	0.85	0.005	74.13 días	74.13 días	4 años, 95.78 días
30	0.3	0.5	0.85	0.004	75.97 días	75.97 días	6 años, 164.72 días
40	0.2	0.5	0.9	0.005	41.03 días	41.03 días	4 años, 221.33 días

Tabla 5.3: Resultados numéricos obtenidos con (5.15).

Con estos resultados se observa la importancia de \hat{t}_1 : en el valor de $T_*(\bar{\Delta})$ obtenido para los ejemplos de las tablas 5.2 y 5.3 hay una diferencia de 156.61, 124.21 y 201.29 días, respectivamente siendo mejores los resultados de la tabla 5.2.

Por lo tanto, la estrategia que planteamos para el tratamiento óptimo es la siguiente:

- Esperar a que el tamaño del tumor se aproxime al valor U_* para aplicar la primera radiación, esto es, $U_1 \approx U_*$.
- El tratamiento constará de N dosis de igual cantidad de radiación que se aplicarán de manera equiespaciada en el tiempo.
- El espaciado óptimo $\bar{\Delta}$ depende únicamente de la tasa de crecimiento del tumor, ρ , del tamaño máximo del tumor que no se puede superar, U_* , y del porcentaje de células supervivientes a una dosis d , S_r , que depende del valor de las dosis (esto se puede apreciar en la tabla 5.1).

5.1.1. El interés del hiperfraccionamiento

Tenemos que el porcentaje de supervivencia acumulado de las N dosis del tratamiento es

$$S = S_r^N.$$

Lo que queremos analizar es si es preferible aplicar “muchas dosis pequeñas” o “pocas dosis grandes” manteniendo el efecto total. Por lo que simplemente hay que estudiar el último término de (5.13), esto es, la función

$$N \mapsto N \log \left(\frac{1 - U_* S^{1/N}}{S^{1/N} (1 - U_*)} \right)$$

que depende de las constantes $U_*, S \in (0, 1)$. Se puede comprobar que es estrictamente creciente respecto de N , de donde se deduce que es preferible aplicar muchas dosis de poca cantidad cada menos tiempo.

5.2. Experimentos numéricos

Con el objetivo de mejorar el valor del tiempo de transformación T_* obtenido en la sección anterior, se han realizado ensayos numéricos con modificaciones respecto a los tiempos y a las dosis de los tratamientos de radioterapia.

5.2.1. Dosis no igualmente espaciadas

En la sección anterior, el estudio se ha enfocado desde el punto de vista de que las dosis han de aplicarse de manera equiespaciada. Se nos plantea ahora la posibilidad de que exista una estrategia basada en que los espaciados no sean necesariamente iguales que aporte mejores resultados. Para ello nos

planteamos el siguiente problema de optimización:

$$(\hat{P}_1) \left\{ \begin{array}{l} \text{Maximizar} \quad T_* \\ \text{sujeto a } (\Delta_1, \dots, \Delta_N, T_*) \in \mathbb{R}^{N+1} \text{ tales que} \\ \Delta_1 \geq 0, \Delta_i \geq 1, \quad i = 2, \dots, N, \\ \Delta_i \leq T_*, \quad i = 1, \dots, N, \\ \sum_{i=1}^N \Delta_i < T_*, \\ \frac{1}{S_r} U \left(\sum_{i=1}^k \Delta_i \right) \leq U_*, \quad k = 1, \dots, N, \\ U(T_*) \leq U_*. \end{array} \right. \quad (5.16)$$

Este problema tiene $N+1$ variables: N espaciamentos de tiempo $(\Delta_1, \dots, \Delta_N)$ y T_* . Con él se pretende maximizar el tiempo de vida del paciente sujeto a dos tipos de restricciones (unas relacionadas con el espaciamento de tiempo y otras con al tamaño del tumor para que no se supere el valor U_*).

Este problema es de programación no lineal y se ha resuelto con el programa *fmincon* de MATLAB para los ejemplos anteriores. En todos los casos se obtienen resultados muy similares a los de la tabla 5.2 con $\Delta_1 = \hat{t}_1$ y $\Delta_2 = \dots = \Delta_N = \bar{\Delta}$, por lo que la estrategia que mejores resultados aporta es la de aplicar las dosis de manera equiespaciada en el tiempo.

5.2.2. Variando la intensidad de las dosis

Al final del capítulo 4 hablamos de los tratamientos equivalentes. En esta sección vamos a considerar tratamientos cuyas dosis sean todas iguales, es decir, $d_i = d, \forall i \in \{1, \dots, N\}$ y $\tilde{d}_i = \tilde{d}, \forall i \in \{1, \dots, \tilde{N}\}$. Como se quiere mantener el efecto, entonces

$$\alpha N d + \beta N d^2 = \alpha \tilde{N} \tilde{d} + \beta \tilde{N} \tilde{d}^2 \implies N d [\alpha + \beta d] = \tilde{N} \tilde{d} [\alpha + \beta \tilde{d}].$$

Dado un tratamiento de referencia que consta de \tilde{N} dosis iguales tales que $\tilde{d}_i = \tilde{d}, \forall i \in \{1, \dots, \tilde{N}\}$, se quiere conocer si existe un tratamiento equivalente de N dosis iguales tales que $d_i = d, \forall i \in \{1, \dots, N\}$ que mejore el valor de T_* manteniendo el efecto total. Para ello se plantea el siguiente problema de optimización mixto:

$$(\bar{P}) \left\{ \begin{array}{l} \text{Maximizar} \quad T_* \\ \text{sujeto a } N \in \mathbb{N}, d \in \mathbb{R}, \\ (t_1, \Delta, T_*) \in \mathbb{R}^3 \text{ tales que} \\ \beta N d^2 + \alpha N d = \alpha \tilde{N} \tilde{d} + \beta \tilde{N} \tilde{d}^2, \\ d_{min} \leq d \leq d_{max}, \\ 0 \leq t_1, \\ 0 \leq \Delta, \\ \frac{U(k\Delta)}{S_r} \leq U_*, \quad k \in \{1, \dots, N\}, \\ U(T_*) \leq U_*, \\ t_1 + (N-1)\Delta - T_* \leq 0. \end{array} \right. \quad (5.17)$$

En primer lugar se halla el conjunto de valores admisibles de N :

$$N \in \left[\frac{\alpha \tilde{N} \tilde{d} + \beta \tilde{N} \tilde{d}^2}{\alpha d_{max} + \beta d_{max}^2}, \frac{\alpha \tilde{N} \tilde{d} + \beta \tilde{N} \tilde{d}^2}{\alpha d_{min} + \beta d_{min}^2} \right] \cap \mathbb{N}.$$

Para cada valor de N admisible se calcula el valor de d correspondiente resolviendo la ecuación de segundo grado que viene dada por la restricción de igualdad general de (5.17) y se obtiene:

$$d = \frac{-\alpha N + \sqrt{(\alpha N)^2 + 4\beta N(\alpha \tilde{N} \tilde{d} + \beta \tilde{N} \tilde{d}^2)}}{2\beta N}.$$

Para cada par (N, d) , se resuelve el problema de optimización continua (5.14) y se obtiene el valor de T_*^N correspondiente. De todos ellos nos quedamos con el tratamiento asociado al N que nos aporte el mayor valor de T_*^N .

Ejemplo 5.2.1. Se considera el tratamiento de referencia dado por $\tilde{N} = 30$ y $\tilde{d} = 2.67$ Gy. Además, $\alpha = 0.042$, $\beta = 0.0071$, $d_{min} = 1$ y $d_{max} = 3$. En este caso, $\beta Nd^2 + \alpha Nd = 4.88$ y los valores admisibles para N son $[26, 99]$.

En la siguiente tabla solo se van a presentar las soluciones de (\bar{P}) para algunos valores concretos de N para los cuales se puede apreciar que el valor de $T_*(\bar{\Delta})$ se va incrementando.

N	d	t_1	$\bar{\Delta}$	$T_*(\bar{\Delta})$
26	2.975 Gy	169.46 días	69.17 días	5 años, 142.72 días
36	2.319 Gy	169.46 días	51.01 días	5 años, 180.68 días
46	1.910 Gy	169.46 días	40.42 días	5 años, 203.67 días
56	1.627 Gy	169.46 días	33.48 días	5 años, 219.18 días
66	1.420 Gy	169.46 días	28.57 días	5 años, 229.95 días
76	1.261 Gy	169.46 días	24.92 días	5 años, 237.25 días
86	1.134 Gy	169.46 días	22.09 días	5 años, 244.55 días
96	1.031 Gy	169.46 días	19.85 días	5 años, 250.03 días
99	1.003 Gy	169.46 días	19.26 días	5 años, 251.49 días

Tabla 5.4: Resultados de (\bar{P}) con N fijo.

Hay una diferencia de 108.77 días en el tiempo de vida del paciente entre las soluciones del problema al considerar $N = 26$ y $N = 99$. La solución de (\bar{P}) es la que aparece marcada en color rojo.

Las siguientes gráficas muestran experimentos realizados con variaciones en las dosis:

- En la siguiente figura mostramos la evolución del tumor correspondiente a los tratamientos del ejemplo 5.2.1 con $N = 30, 40, 50$ y 99 dosis respectivamente.

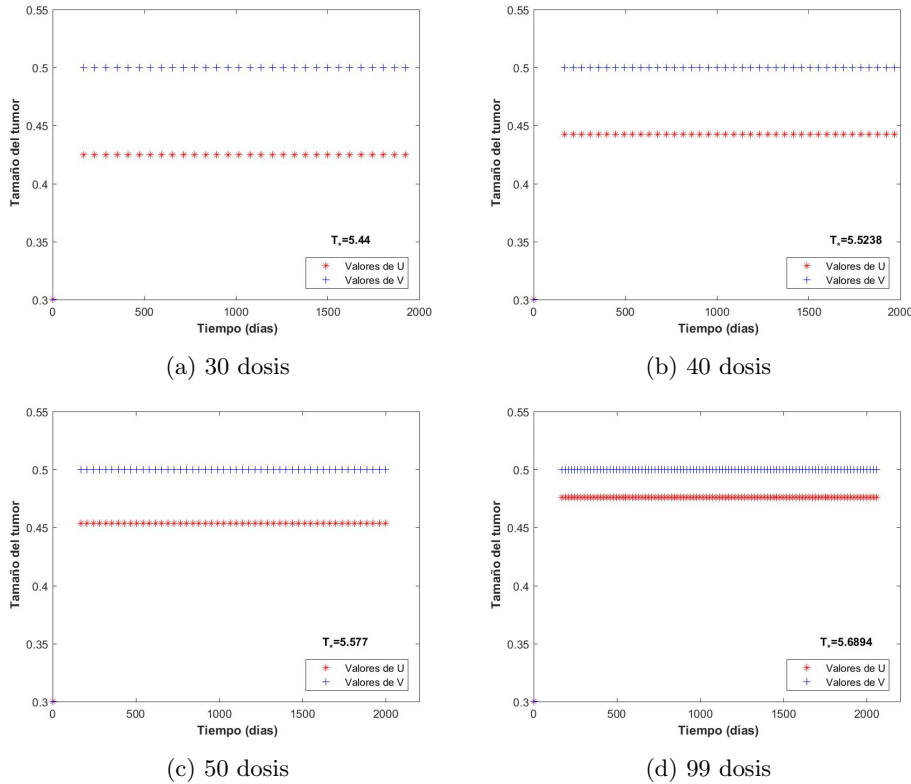


Figura 5.5: Evolución del tumor para el ejemplo 5.2.1.

N	t_1	$\bar{\Delta}$	d	$T_*(\bar{\Delta})$	Dosis total
30	169.46 días	60.54 días	2.67 Gy	5 años, 160.6 días	80.1 Gy
40	169.46 días	46.17 días	2.135 Gy	5 años, 189.8 días	85.4 Gy
50	169.46 días	37.32 días	1.786 Gy	5 años, 211.7 días	89.3 Gy
99	169.46 días	19.26 días	1.004 Gy	5 años, 251.85 días	99.4 Gy

Tabla 5.5: Resultados obtenidos con (5.17).

En este caso se puede apreciar que la estrategia que mejores resultados aporta es la de aplicar muchas dosis de poca cantidad.

- En los dos siguientes ejemplos la dosis total es la misma:

N	t_1	$\bar{\Delta}$	d	$T_*(\bar{\Delta})$	Dosis total
30	169.46 días	60.54 días	2.67 Gy	5 años, 160.6 días	80.1 Gy
50	169.46 días	32.85 días	1.602 Gy	4 años, 350.4 días	80.1 Gy

Tabla 5.6: Resultados obtenidos con (5.17).

En este caso se puede apreciar que manteniendo el efecto de la radiación y realizando un hiperfraccionamiento de la dosis total se produce una disminución notoria en el tiempo de vida del paciente.

- En estos últimos ejemplos, se están considerando dosis de 2.67 Gy:

N	t_1	$\bar{\Delta}$	d	$T_*(\bar{\Delta})$	Dosis total
30	169.46 días	60.54 días	2.67 Gy	5 años, 160.6 días	80.1 Gy
34	169.46 días	60.54 días	2.67 Gy	6 años, 36.5 días	90.78 Gy

Tabla 5.7: Resultados obtenidos con (5.17).

Suministrando dosis de igual cantidad vemos como el hecho de aumentar mínimamente el número de dosis de radiación supone una mejora bastante notable respecto al T_* .

Capítulo 6

Conclusiones

Para finalizar, se van a resumir las principales conclusiones de este trabajo, desde el punto de vista práctico:

Primera parte

Para el problema de maximizar el efecto de la radiación en el tumor, restringiendo el efecto producido en los órganos en riesgo (capítulo 3), el hecho de que el tratamiento tenga un mayor o menor fraccionamiento depende del signo de ω que a su vez viene dado por los valores de $\alpha_T, \beta_T, \alpha_0, \beta_0$ y δ .

- $\omega = \alpha_T - \frac{\beta_T \alpha_0}{\beta_0 \delta} > 0 \iff \delta > \frac{\alpha_0 / \beta_0}{\alpha_T / \beta_T}$. En este caso la estrategia que mejores resultados ofrece es un tratamiento hiperfraccionado.
- $\omega = \alpha_T - \frac{\beta_T \alpha_0}{\beta_0 \delta} < 0 \iff \delta < \frac{\alpha_0 / \beta_0}{\alpha_T / \beta_T}$. En este caso la estrategia que mejores resultados ofrece es un tratamiento hipofraccionado.

Estas relaciones entre los valores de δ y $\frac{\alpha_0 / \beta_0}{\alpha_T / \beta_T}$ que definen el fraccionamiento del tratamiento se pueden ver en el artículo [3].

Como se comentó en el capítulo 2, el valor de los parámetros $\alpha_T, \beta_T, \alpha_0, \beta_0$ está determinado por la ubicación del tumor y de los órganos que rodean a éste. Por otra parte, el valor de δ viene dado por la precisión de la máquina que se va a emplear para radiar el tumor. También por la localización y geometría del tumor.

La siguiente tabla recoge la estructura explícita de las soluciones de (P_1) en función de los datos del problema:

	(P_1^N)	
	$N \in [1, \lambda_0] \cap \mathbb{N}$	$N \in \left(\lambda_0, \frac{\gamma_{OR}}{\varphi_0(d_{min})} \right] \cap \mathbb{N}$
$\omega > 0$	$(d_{max}, \dots, d_{max})$ con el mayor N	$(\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_1)$ con el mayor N
$\omega < 0$	$(d_{max}, \dots, d_{max})$ con el mayor N	$(d_{min}, \dots, d_{min}, d^*, d_{max}, \dots, d_{max})$ con $d^* \in [d_{min}, d_{max}]$ y con el menor N

Tabla 6.1

Igualmente, la siguiente tabla recoge la estructura explícita de las soluciones de (P_2) en función de los datos:

	(P_2^N)	
	$N \in \left[\lambda_T, \frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{min})} \right) \cap \mathbb{N}$	$N \in \left[\frac{\gamma_T}{\varphi_T(d_{min})}, +\infty \right) \cap \mathbb{N}$
$\omega > 0$	$(\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_1)$ con el mayor N	$(d_{min}, \dots, d_{min})$ con el menor N
$\omega < 0$	$(d_{min}, \dots, d_{min}, d^*, d_{max}, \dots, d_{max})$ con $d^* \in [d_{min}, d_{max}]$ y con el menor N	$(d_{min}, \dots, d_{min})$ con el menor N

Tabla 6.2

Para el problema (P_2) , si $\omega > 0$, el problema es de maximizar y la solución es un tratamiento de muchas dosis iguales y si $\omega < 0$, el problema es de minimizar, es un tratamiento de pocas sesiones que combina dosis máximas, dosis mínimas y, quizás, una dosis intermedia d^* .

Es claro el paralelismo que presentan las estructuras de las soluciones de ambos problemas.

Segunda parte

Del capítulo 5 se han extraído las siguientes observaciones:

- Se puede apreciar la importancia del tiempo de comienzo del tratamiento t_1 ya que considerando su valor óptimo el tiempo de vida del paciente puede aumentar varios meses (comparar tablas 5.2 y 5.3).
- Tras resolver el problema (5.16) vemos que la mejor estrategia es la de aplicar las dosis en intervalos de tiempo igualmente espaciados.
- Como se prueba en la sección 5.1.1 el tratamiento que mejores resultados ofrece es aquel formado por un mayor número de dosis que se aplican cada menos tiempo. Esto último se confirma experimentalmente al resolver el problema (5.17) como se puede apreciar en los resultados recogidos en la tabla 5.4. Por esta razón es de gran interés el problema de las dosis equivalentes. En el ejemplo 5.2.1 se puede apreciar que suministrando el tratamiento de dosis equivalentes óptimo, el paciente puede ganar más de 3 meses de vida.

Por lo tanto, de lo anterior se deduce que el tratamiento óptimo será un tratamiento hiperfraccionado con todas las dosis de igual cantidad, que se apliquen de manera equiespaciada y tal que la primera dosis d_1 se aplique en un instante t_1 en el que el tamaño del tumor sea lo más próximo posible al valor U_* , esto es, verificando que $U_1 \approx U_*$. Además, el espaciamento de tiempos óptimo será calculado en función de la tasa de proliferación del tumor ρ , del tamaño crítico del tumor U_* y del porcentaje de supervivencia celular S_r .

Bibliografía

- [1] Bertsekas, D.P. (2003) Nonlinear Programming. *Athena Scientific*.
- [2] McMahon, S.J. (2019) The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges, *Physics in Medicine and Biology* 64, **1-24**.
- [3] Mizuta, M., Takao, S., Date, H., Kishimoto, N., Sutherland, K.L., Rikiya Onimaru, and Shirato, H. (2012) A mathematical study to select fractionation regimen based on physical dose distribution and the linear-quadratic model. *International Journal of Radiation Oncology* 84, **829-833**.
- [4] Pérez-García, V.M., y Pérez-Romasanta, L.A. (2015) Extreme protraction for low-grade gliomas: theoretical proof of concept of a novel therapeutical strategy. *Mathematical Medicine and Biology* 33, **253-271**.
- [5] Saberian, F., Ghate, A., Kim, M. (2015) A two-variable linear program solves the standard linear-quadratic formulation of the fractionation problem in cancer radiotherapy. *Radiation Oncology* 43, **254-258**.
- [6] Radiotherapy dose fractionation (2019) *The Royal College of Radiologist*.
- [7] Van Leeuwen, C.M., Oei, A.L., Crezee, J., Bel, A., Franken, N.A.P., Stalpers, L.J.A., and Kok, H.P. (2018) The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiation Oncology* 13, **1-11**.
- [8] <http://www.sfjro.fr/ilq/es/>
- [9] https://es.wikipedia.org/wiki/Desigualdad_de_Cauchy-Bunyakovsky-Schwarz